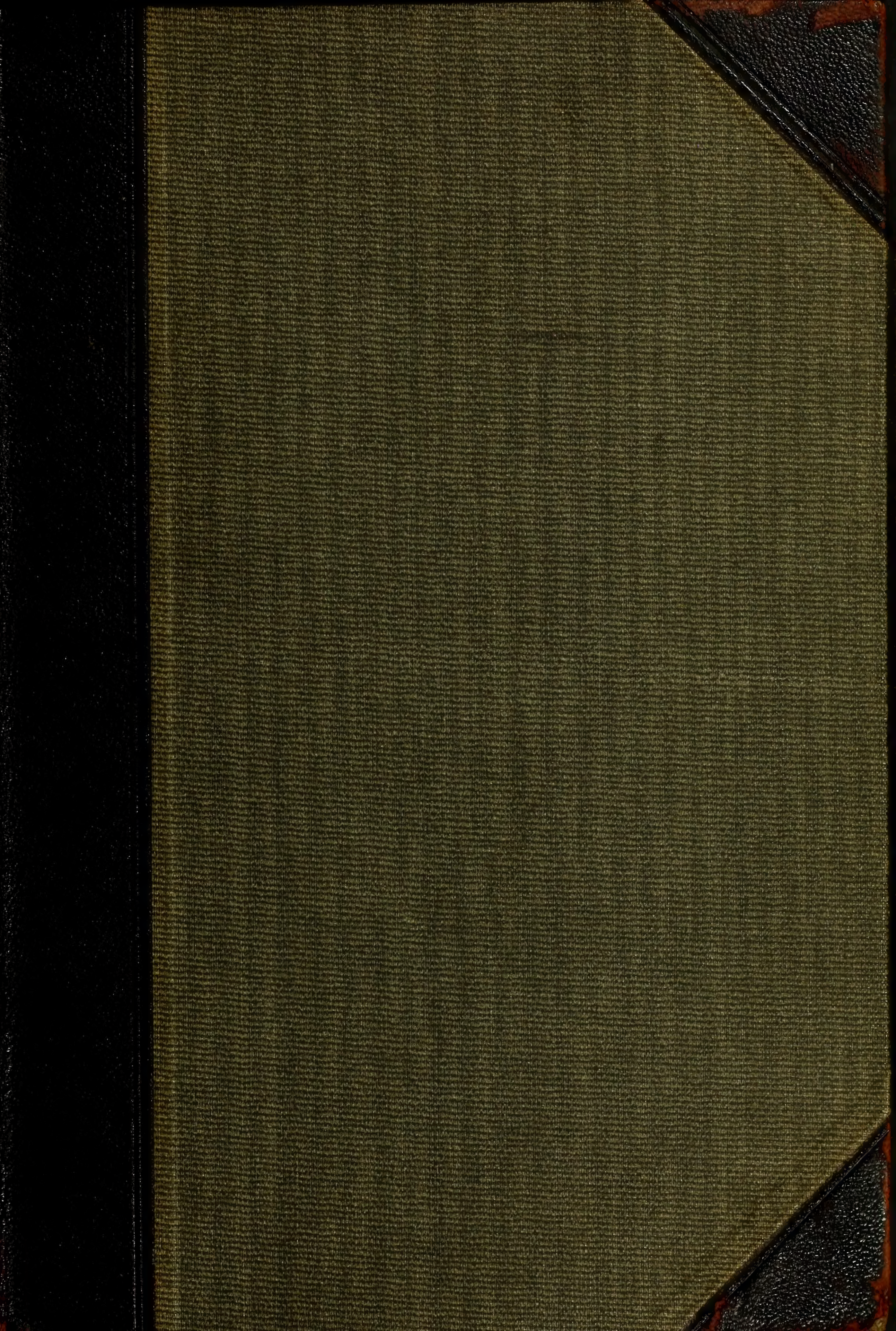
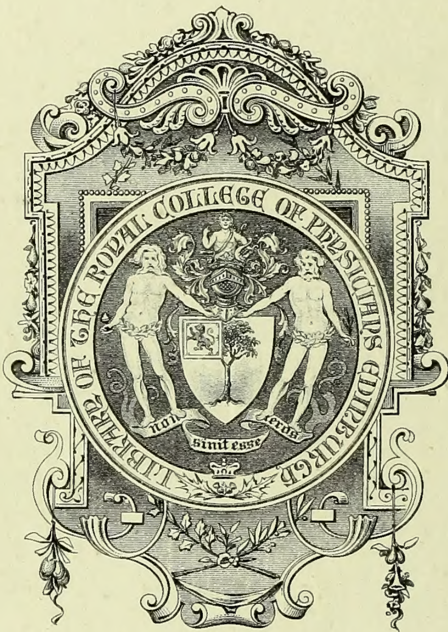



LIBRARY OF THE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS EDINBURGH
non sibi sed toto



Handbuch der pathogenen Mikroorganismen

Unter Mitwirkung von

Geh. Ober-Medizinalrat Dr. **Rudolf Abel**, Berlin; Prof. Dr. **Apolant**, Frankfurt a. M.; Geh. Hofrat Prof. Dr. **Th. Axenfeld**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **V. Babes**, Bukarest; Stabsarzt Dr. **Walter Bierast**, Halle a. S.; Stabsarzt Prof. Dr. **Boehncke**, Frankfurt a. M.; städt. Ober-Tierarzt Dr. **J. Bongert**, Berlin; Dr. **H. Braun**, Berlin; Prof. Dr. **C. Bruck**, Breslau; Prof. Dr. **H. Bruns**, Gelsenkirchen; Prof. Dr. **E. Bürgi**, Bern; Prof. Dr. **Buschke**, Berlin; Prof. Dr. **Calmette**, Lille; Ober-Tierarzt Dr. **S. Carl**, Karlsruhe i. B.; Dr. **H. Carrière**, Bern; Prof. Dr. **M. Casper**, Breslau; Prof. Dr. **H. Conradi**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **G. Cornet**, Berlin-Reichenhall; Ministerialrat Prof. Dr. **Dieudonné**, München; Prof. Regimentsarzt Dr. **R. Doerr**, Wien; Prof. Dr. **F. Doflein**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **Dujardin-Beaumetz**, Paris; Wirkl. Geh. Rat Exzellenz Prof. Dr. **P. Ehrlich**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **van Ermengem**, Gent (Belgien); Dr. **Eyre**, Guy's Hospital, London; Prof. Dr. **M. Ficker**, Berlin; Stabsarzt Dr. **W. Fornet**, Berlin-Halensee; Prof. Dr. **E. Friedberger**, Berlin; Prof. Dr. **U. Friedemann**, Berlin; Stabsarzt Prof. Dr. **Fülleborn**, Hamburg; Dr. **H. A. Gins**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **Fr. Glage**, Hamburg; Prof. Dr. **E. Gotschlich**, Alexandrien; Prof. Dr. **Gougerot**, Paris; Reg.-Rat Prof. Dr. **Haendel**, Berlin; Prof. Dr. **M. Hahn**, Freiburg i. Br.; Dr. **Hallwachs**, Znin; Prof. Dr. **M. Hartmann**, Berlin; Dr. **O. Hartoch**, St. Petersburg-Bern; Privat-Dozent Dr. **O. Heller**, Bern-Dresden; Oberstabsarzt Dr. **Hetsch**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **B. Heymann**, Berlin; Prof. Dr. **von Hibler** †, Innsbruck; Oberstabsarzt Prof. Dr. **Hübener**, Berlin; Hofrat Prof. Dr. **Hutyra**, Budapest; Prof. Dr. **M. Jacoby**, Berlin; Prof. Dr. **Jadassohn**, Bern; Prof. Dr. **C. O. Jensen**, Kopenhagen; Prof. Dr. **G. Jochmann**, Berlin; Ober-Medizinalrat Prof. Dr. **Joest**, Dresden; Dr. **Victor Jollos**, München; Prof. Dr. **Kartulis**, Alexandrien; Dr. **Fr. Keysser**, Jena; Prof. Dr. **Kitt**, München; Prof. Dr. **Josef Koch**, Berlin; Dr. **Otto Köhler**, München; Prof. Dr. **W. Kolle**, Bern; Prof. Dr. **H. Kossel**, Heidelberg; Prof. Dr. **R. Kraus**, Wien; Dr. **Krumbein**, Bern; Prof. Dr. **E. Küster**, Berlin; Oberstabsarzt Dr. **Kutscher**, Karlsruhe; Prof. Dr. **K. Landsteiner**, Wien; Dr. **Lange**, Berlin; Geh.-Rat Prof. Dr. **O. Lentz**, Berlin; Dr. **J. Leuchs**, Würzburg; Prof. Dr. **W. von Lingelsheim**, Beuthen (Ober-Schlesien); Dr. **B. Lipschütz**, Wien; Dr. **E. Loewenstein**, Wien; Dr. **Loewenthal**, Berlin; Prof. Dr. **A. Looss**, Cairo; Prof. Dr. **A. Lustig**, Florenz; Dr. **Martin Mayer**, Hamburg; Prof. Dr. **El. Metschnikoff**, Paris; Dr. **K. F. Meyer**, Philadelphia; Prof. Dr. **G. Michaelis**, Berlin; Prof. Dr. **J. Morgenroth**, Berlin; Marine-Oberstabsarzt Prof. Dr. **Mühlens**, Hamburg; Prof. Dr. **M. Neisser**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **F. Neufeld**, Berlin; Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. **von Ostertag**, Berlin; Physikus Dr. **M. Otto**, Hamburg; Stabsarzt Prof. Dr. **R. Otto**, Berlin; Hofrat Prof. Dr. **Paltauf**, Wien; Prof. Dr. **J. Petruschky**, Danzig; Prof. Dr. **Ernst P. Pick**, Wien; Dr. **H. C. Plaut**, Hamburg; Dr. **Kurt Poppe**, Berlin; Priv.-Doz. Dr. **C. Prausnitz**, Breslau; Prof. Dr. **H. Preisz**, Budapest; Priv.-Doz. Dr. **Ernst Přibram**, Wien; Priv.-Doz. Dr. **H. Reiter**, Königsberg i. Pr.; Dr. **Hans Ritz**, Frankfurt a. M.; Priv.-Doz. Dr. **M. Rothermundt**, Bern; Marine-Generalarzt Prof. Dr. **Reinhold Ruge**, Kiel; Prof. Dr. **Hans Sachs**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **Scheller**, Breslau; Prof. Dr. **Claus Schilling**, Berlin; Prof. Dr. **M. Schlegel**, Freiburg i. Br.; Priv.-Doz. Dr. **W. Schürmann**, Bern; Prof. Dr. **Sobernheim**, Berlin; Priv.-Doz. Dr. **C. Stäubli**, Basel; Dr. **Steffenhagen**, Berlin; Dr. **Robert Stein**, Wien; Dr. **Titze**, Berlin; Dr. **E. Tomarkin**, Bern; Geh.-Rat Prof. Dr. **Uhlenhuth**, Straßburg i. E.; Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. von Wassermann**, Berlin; Dr. **M. Wassermann**, Berlin; Prof. Dr. **W. Weichardt**, Erlangen; Dr. **Weinberg**, Paris; Dr. **von Werdt**, Innsbruck; Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **E. Wernicke**, Posen; Prof. Dr. **A. Wladimiroff**, St. Petersburg; Reg.-Rat Prof. Dr. **Zwick**, Berlin

Herausgegeben von

Dr. W. Kolle und **Dr. A. von Wassermann**

o. Professor der Hygiene u. Bakteriologie an der Universität und Direktor des Instituts zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern

ordentl. Honorar-Professor in der medizin. Fakultät der Universität Berlin, Geh. Med.-Rat

Zweite vermehrte Auflage
Siebenter Band

Mit 22 Tafeln und 372 Abbildungen im Text



Jena
Verlag von Gustav Fischer
1913

Inhaltsverzeichnis.

I.

Ueberblick über den Stamm der Protozoen.

Von

Prof. Dr. **Franz Doflein** und Dr. **Otto Koehler**

(Freiburg i. Br.).

Mit 99 Figuren im Text.

Der hier vorliegende Abschnitt des Handbuchs wurde verfaßt in der Absicht, dem Praktiker eine rasche Orientierung über die Verwandtschaftsverhältnisse und die Lebensweise der pathogenen Protozoen zu ermöglichen. Die wichtigsten pathogenen Formen sind ja in diesem Handbuch in besonderen Spezialkapiteln behandelt.

Der knappe Abriß der allgemeinen Naturgeschichte der Protozoen, welcher den ersten Abschnitt dieser Bearbeitung bildet, liefert die terminologischen Grundlagen für das Verständnis des speziellen Teils, welcher den ganzen Stamm der Protozoen in einer kurzen systematischen Uebersicht umfaßt. Dabei sind stets diejenigen Gruppen, denen eine besondere theoretische oder praktische Bedeutung zukommt, etwas ausführlicher dargestellt, während bei den übrigen Gruppen die Darstellung so sehr eingeschränkt wurde, daß sie nur dazu dient, den Zusammenhang der einzelnen Klassen, Ordnungen und Familien deutlich zu machen.

Die Darstellung rührt in der Hauptsache von Dr. Koehler her, zu welcher ihm Prof. Doflein das Material lieferte; doch wurde der Stoff vor dem Druck von beiden Verfassern gemeinsam durchgearbeitet. Der neuen Anordnung des Handbuchs entsprechend, weicht die Darstellung erheblich von derjenigen in der ersten Auflage ab.

Die Protozoen sind einzellige Organismen, ein Merkmal, das sie mit den übrigen, zur Gruppe der sogenannten Protisten gerechneten Formen gemeinsam haben, nämlich den Bakterien, Spirochäten und einer Anzahl niederer Pflanzen. — Der Name der Protozoen ist gewählt im Gegensatz zu dem der Metazoen. Beide stellen zusammen das ganze Tierreich dar, die Protozoen sind die einzelligen, die Metazoen die vielzelligen Tiere. Zur Charakteristik des vollkommen ausgebildeten Metazoons ist neben der Vielzelligkeit die Differenzierung der einzelnen Zellen nach dem Prinzip der Arbeitsteilung erforderlich: mehrere Zellen gleicher Funktion schließen sich zu einem Gewebe zusammen; die Gewebe bilden Organe, deren jedes zur Erfüllung einer besonderen Aufgabe geeignet ist. Für die Proto-

zoen dagegen folgt aus der Einzelligkeit, daß sie keine Gewebe, mithin auch keine Organe besitzen können. Die eine Zelle, welche den Gesamtkörper des Protozoons bildet, verrichtet allein alle diejenigen Leistungen, welche wir als charakteristisch für die Lebewesen anzusehen gewohnt sind; sie reagiert auf Reize, bewegt, ernährt sich, wächst und pflanzt sich fort. Zur Erfüllung einzelner dieser Funktionen stehen der Protozoenzelle gewisse Differenzierungen ihres Protoplasmas zur Verfügung, die sogenannten Organellen. Funktionell lassen dieselben sich demnach mit den Organen der Metazoen vergleichen, morphologisch dagegen nicht; die Organellen sind den vielzelligen Organen analog, nicht aber homolog.

Die Einzelligkeit der Protozoen bedingt ferner ihre im Durchschnitt geringe Größe*).

Die **Grenzen** des Protozoenstammes, einerseits gegenüber den übrigen Protisten (Bakterien, Spirochäten, einzellige Pflanzen), andererseits gegenüber den vielzelligen Organismen, sind durch viele Uebergänge verwischt. Es ist deshalb die Vorstellung berechtigt, daß die gemeinsamen Ausgangsformen des Tier- und Pflanzenreichs protozoenähnlich ausgesehen haben, und man wird sich nicht darüber wundern, daß in dem Grenzgebiet der Einzelligen tierische und pflanzliche Organismen nicht immer scharf voneinander zu trennen sind.

Die Bakterien und Spirochäten ähneln zum Teil in hohem Maße gewissen Protozoen, besonders Flagellaten. Wie diese sind sie einzellig und führen Kernsubstanzen im Inneren ihres Plasmas. Viele Bakterien bewegen sich mit Hülfe von Geißeln. Viele Spirochäten haben flagellatenartigen Habitus; eine starke Flexibilität ist nicht selten; manche (Parasiten von Lamellibranchiern) besitzen in der Crista sogar ein Organell, das, freilich nur äußerlich, an die undulierenden Membranen der Flagellaten erinnert. — Andererseits aber finden sich gewichtige Unterschiede, welche es nicht ratsam erscheinen lassen, etwa die Spirochäten oder gar die Bakterien mit den Flagellaten zu vereinigen und den Protozoen einzuordnen. Bakterien und auch manche Spirochäten sind umhüllt von einer ziemlich derben Membran, welche besonders bei Erhöhung des osmotischen Drucks im umgebenden Medium deutlich sichtbar wird, indem sich der plasmatische Inhalt von der Membran zurückzieht (Plasmolyse). Die Protozoen dagegen lassen sich, soweit bekannt ist, nicht plasmolysieren. Ferner ist die Verteilung der Kernsubstanzen im Plasma bei Bakterien und Spirochäten in der Mehrzahl der Fälle eine andere als bei den Protozoen; meist sind bei jenen die färbbaren Bestandteile mehr oder weniger diffus im Körper verteilt, seltener zu zentralen kompakten Massen von sehr verschiedener Form zusammengeballt; eine bläschenförmige, kernartige Anordnung, wie sie für die Flagellaten charakteristisch ist, weisen sie nur selten auf.

Vor der Entscheidung, ob gewisse einzellige Organismen dem Tierreich, speziell also den Protozoen, oder dem Pflanzenreich, d. h. einer der verschiedenen Thallophytengruppen zuzurechnen sind, versagen sämtliche Kriterien, die uns für die Unterscheidung höherer Pflanzen und Tiere geläufig sind. Bei den höheren Formen läßt sich bekanntlich das Fehlen oder Vorhandensein der Fähigkeit, sich fortzubewegen, die Eigenart der Ernährungsphysiologie, endlich der Modus der Fortpflanzung in diesem Sinne verwerten. Die bezüglich dieser drei wesentlichen Punkte extremen Differenzen bei höheren Tieren und Pflanzen sind nun im Stamm der Einzelligen fast kontinuierlich durch alle Uebergänge

---

*) Die kleinsten Formen, besonders unter den Flagellaten, sind wenige Mikra ($1\ \mu = {}^1/_{1000}$ mm) lang, ihre Breite ist noch geringer. Andererseits gibt es relativ ansehnliche Protozoen, welche zum Teil mit unbewaffnetem Auge gut sichtbar sind; Aktinosphären können etwas mehr als 1 mm Durchmesser haben, noch größer sind gewisse Infusorien (Bursaria). Gewisse scheibenförmige Myxosporidien können bis 5 mm Durchmesser erreichen. Die größten Protozoen gehören wohl zu den Foraminiferen; fossile Nummuliten und auch der rezente Psammonyx vulcanicus Doed. erreichen Größen von 5—6 cm.

miteinander verbunden. So werden viele Formen, mit gleichem Recht, sowohl von Botanikern wie von Zoologen behandelt.

Daß sehr vielen niederen pflanzlichen Organismen aktive Beweglichkeit zukommt (Schwärmer der Algen etc.), daß andererseits viele Tiere die Fähigkeit zur Fortbewegung verloren haben, ist allgemein bekannt. — Auch im Modus der Ernährung gibt es alle Uebergänge; man kann nicht schlechthin von tierischer und pflanzlicher Ernährung reden in dem Sinne, daß alle Pflanzen sich pflanzlich (vgl. S. 11), alle Tiere sich tierisch ernährten. Auch bei Pflanzen kommen ganze Gruppen mit saprophytischer Ernährung wie auch parasitische Formen vor, welche chemisch hochkomplizierte, organische Substanzen in gelöster Form aufnehmen und abbauen. Manche Arten besitzen sowohl ein Cytostom (vgl. S. 13) wie Chromatophoren, die uns sonst ja ein Kriterium für rein pflanzliche Ernährung abgeben. Die chromatophorenführende Chrysamoeba radians vermag mit ihren Pseudopodien Nahrung zu fangen und zu verdauen. Gewisse Flagellaten (z. B. Euglenaarten), die unter normalen Verhältnissen mittels ihrer Chromatophoren sich auf pflanzliche Weise ernähren, bilden ihre Chromatophoren zurück, wenn man sie in konzentriertere Nährlösungen versetzt, und leben hinfort saprophytisch. — Endlich läßt sich auch die eigenartige Form des pflanzlichen Generationswechsels (vgl. S. 21, Anm.), was die Einzelligen angeht, wenigstens vorläufig nicht als Unterscheidungsmerkmal verwerten.

Auch gegenüber den vielzelligen Organismen ist es unmöglich, Grenzen zu ziehen. Wenn mehrere Einzellige in einer Kolonie vereinigt sind, dabei aber ihre vollständige Selbständigkeit bewahren, indem jedes Individuum sich getrennt ernährt, fortpflanzt usw., so wird man sie ohne weiteres zu den Protozoen rechnen. Bei gewissen koloniebildenden Arten dagegen ist es zu einer Differenzierung der Einzelindividuen gekommen, welche verschiedene Grade erreichen kann. Im extremen Fall, bei Volvox (vgl. S. 51) lassen sich nach Gestalt, Größe, Orientierung im Stock und der Art der Vermehrung Fortpflanzungszellen von somatischen Zellen unterscheiden. Die ersteren allein bilden Geschlechtszellen, welche mit Eiern und Spermatozoen die größte Aehnlichkeit haben, die letzteren vermehren sich nur durch Zweiteilung. — Ebenso erinnern derart komplizierte Gebilde wie die Sporoblasten der Myxosporidien, Aktinomyxideen etc. (vgl. S. 114f. und 127f) an die bei Metazoen bestehenden Verhältnisse. Eine einkernige Zelle wird 6-kernig resp. teilt sich in 6 beieinander liegende Zellen (bei Aktinomyxideen 7), welche je nach ihrer Lagerung verschiedene Teile der zu bildenden Spore entstehen lassen: 2 bauen die beiden Schalenklappen, 2 die beiden Polkapseln auf (bei Aktinomyxideen je drei), 2 Kerne (Myxosporidien) resp. 1 Kern (Aktinomyxidia) verbleiben dem Amöboidkeim. Demnach ist der Sporoblast ein mehrzelliger Komplex, dessen Komponenten im Sinne einer Arbeitsteilung differenziert sind, und, wenn man will, Organe im Sinne der Metazoen, von verschiedener Funktion, aus sich entstehen lassen.

Wie alle Zellen, so bestehen auch die Protozoen aus Protoplasma, jener Substanz, welche die Trägerin alles Lebens ist. Morphologisch lassen sich in der Zelle zwei Komponenten unterscheiden, erstens das Protoplasma im engeren Sinne, zweitens die Kernsubstanzen; letztere sind in charakteristischer Anordnung, meist in der Form eines oder mehrerer Kerne, dem Plasma eingelagert.

Das **Protoplasma** ist eine flüssige Substanz (vgl. S. 7, 8, 9, 12, 13 usw.). Die Konsistenz des Plasmas ist verschieden; es gibt relativ dünnflüssige, wie auch zähflüssige Plasmen. — Bei der Betrachtung mit den stärksten Vergrößerungen läßt das Plasma eine charakteristische waben- oder netzartige Struktur erkennen. Sie beruht, wie Bütschli nachwies, auf dem Aufbau des Plasmas aus zwei heterogenen, ineinander nicht löslichen Flüssigkeiten, die miteinander ein schaumartiges Gemenge bilden. Das Hyaloplasma, die zähflüssigere Substanz, bildet ein wabenartiges Kammersystem feinster Lamellen; die Kammern sind von dem dünnflüssigeren Enchylema erfüllt. Der Wabendurchmesser ist sehr gering, bei Bakterien z. B. nach Bütschli $^1/_2$ bis 1 μ,

bei Protozoen ist er ebenso gering, in manchen Fällen auch etwas größer. — Indem eine größere Anzahl der außerordentlich kleinen Enchylemtröpfchen zusammenfließen, entstehen die auch bei schwächerer Vergrößerung sichtbaren Vakuolen, kugelrunde Flüssigkeitstropfen (über Nahrungs- und kontraktile Vakuolen vgl. S. 12 und 15). Reihenartige Anordnung der Waben kann den Eindruck feiner fadenartiger Strukturen hervorrufen, wie wir ihnen in den Strahlungen bei den Teilungsvorgängen noch begegnen werden. — Die wabige Struktur des Protoplasmas stimmt im Prinzip mit derjenigen künstlich hergestellter Oel-Seifenschäume überein; z. B. wird die Begrenzung irgendwelcher Oberflächen, so der Oberfläche des Tieres oder einer Vakuole, ja eines beim Zerquetschen eines Protozoons sich bildenden Protoplasmatropfens, durch eine Wabenreihe gebildet, deren Wände, entsprechend dem Gesetz der minimalen Flächen, zur begrenzenden Oberfläche senkrecht stehen. Eine derartige Wabenreihe heißt Alveolarsaum.

Da meistens die Wabenstruktur des Plasmas an verschiedenen Stellen in der Dichtigkeit etc. nicht genau übereinstimmt, kommt es zur Ausbildung von gröberen, auch bei schwächerer Vergrößerung erkennbaren Strukturdifferenzen im Plasma. So lassen sich oft mehrere Körperschichten nach ihrem Bau unterscheiden. Zentral liegt das Entoplasma, reich an stark lichtbrechenden Granula, welche zumeist in den Knotenpunkten des Gerüstwerkes vorgefunden werden. In der Regel enthält das Entoplasma Vakuolen von relativ beträchtlicher Größe, Nahrungskörper, nicht selten Reservestoffe, Exkretkörnchen resp. -Kristalle und sonstige Einschlüsse; auch die Kerne liegen im Entoplasma. Nach außen folgt ein Mantel von Ektoplasma; dasselbe ist hyalin, zähflüssiger, also relativ fester als das Entoplasma und zeigt vielfach keine Spur von Granula, noch überhaupt irgendwelcher im Leben erkennbarer Struktur; stets ist es viel feiner strukturiert als das Entoplasma. Daß die Wabenstruktur des Ektoplasmas vielfach im Leben nicht erkennbar ist, erklärt sich Bütschli durch die Annahme, daß sich die Waben erweitern, ihre Wände also immer dünner werden, bis zur völligen Unsichtbarkeit; dann muß das Ektoplasma dem Beobachter völlig homogen erscheinen. Gleichzeitig läßt diese Auffassung auch die relativ große Festigkeit des Ektoplasmas verstehen. Denn innerhalb gewisser Grenzen steigt erfahrungsgemäß die Zugfestigkeit dünner Lamellen um so mehr, je dünner man sie auszieht. — Die Abgrenzung von Ektoplasma und Entoplasma ist in vielen Fällen nicht konstant; Ektoplasma kann in Entoplasma verwandelt werden und umgekehrt (sog. Ekto-Entoplasmaprozeß Rhumblers), wofür wir besonders bei der Besprechung der Nahrungsaufnahme Beispiele kennen lernen werden.

In vielen Fällen bestizt das Protozoon an schützenden Hüllbildungen nichts als das ein wenig festere Ektoplasma; ist das Ektoplasma nicht erkennbar fester als das Entoplasma oder überhaupt nicht gesondert, so nennen wir das Tier nackt. Bei zahlreichen Formen dagegen kommt es durch weitere Verhärtung der oberflächlichsten Ektoplasmaschichten zur Bildung einer sog. Pellicula. Dieselbe gehört noch zur lebenden Substanz des Protoplasmas; sie bleibt bei Vermehrungsvorgängen niemals als leere Hülle zurück, sondern teilt sich mit; bei einigen Formen gewinnt die Pellicula besondere Festigkeit durch Einlagerung anorganischer Substanzen.

Manchmal läßt sich eine darunter liegende ektoplasmatische Schicht als Corticalplasma unterscheiden. Ein noch komplizierter zusammengesetztes Ektoplasma besitzen die Gregarinen (S. 95). — Etwas prinzipiell anderes sind die toten Hüllen, welche von dem Ektoplasma abgeschieden werden. Sie bestehen stets aus einer organischen Grundsubstanz, in die verschiedene anorganische Substanzen eingelagert sein können. So findet man Gehäuse, sowie äußere und innere Skelette aus Gallerte, pseudochitinartigen Substanzen, Cellulose, kohlensaurem Kalk oder Kieselsäure, und solche, die aus den verschiedensten Fremdkörpern zusammengekittet sind.

Zu gewissen Zeiten, manchmal z. B. bei schlechter Ernährung, beginnendem Eintrocknen des Wassers, auch bei Fortpflanzungs- und Befruchtungsvorgängen, scheiden auch Protozoen, die sonst keine Gehäuse bilden, meist unter Rotation ihres Körpers, eine derbe, gewöhnlich kugelrunde Hülle ab, welche ein vorzügliches Schutzorgan gegen Trockenheit und andere Gefahren bildet. Ein derartig eingehülltes Stadium heißt Cyste; je nach den Verhältnissen spricht man von Schutz- oder Dauercysten, Verdauungs-, Teilungs- oder Fortpflanzungscysten, Befruchtungscysten etc. Eine besondere Bedeutung gewinnt die Encystierung bei den parasitischen Protozoen; die Verbreitung derselben von einem Wirtstier auf ein anderes geschieht, außer bei den Blutparasiten, in den meisten Fällen durch Cysten; über die aus der Cystenbildung sich ergebenden Komplikationen im Generationszyklus z. B. der Sporozoen sowie über deren ebenfalls umhüllte Fortpflanzungskörper besonderer Art, die sog. Sporen, wird im speziellen Teil berichtet.

Im Plasma eingebettet liegt der **Kern**, resp. mehrere Kerne. Der Kern ist zur Erfüllung der meisten Funktionen der Zelle unerläßlich. Kernlose Fragmente einer durchschnittenen Zelle vermögen sich zwar eine Zeitlang zu bewegen, eventuell auch zu fressen (vgl. unten), nicht aber zu wachsen und sich zu teilen; sie sterben nach kürzerer oder längerer Zeit. Kernhaltige Zellfragmente dagegen wachsen in der Regel wieder zur normalen Größe heran und erleiden kaum eine Einbuße ihrer Vitalität.

Auch die Kerne besitzen wabige Struktur: Die Grundsubstanz der Kerne besteht aus einem schwach färbbaren Gerüstwerk (Linin, Achromatin), dessen Waben von dem nicht färbbaren flüssigeren Kernenchylema, auch Kernsaft genannt, erfüllt sind. Auf dem schwach färbbaren Gerüstwerk verteilt sich eine stark färbbare Substanz, das Chromatin, dessen Anordnung in den verschiedenen Lebensperioden des Kernes einem weitgehenden Wechsel unterworfen ist. Endlich läßt sich als Nukleolarsubstanz ein viertes Kernelement unterscheiden. Sie färbt sich anders als das Chromatin, mit den meisten Farbstoffen schwächer als jenes; sie ist i. a. acidophil und kann verdaut werden, während Chromatin basophil und unverdaulich ist. Häufig sind die Chromatinkörnchen der Nukleolarsubstanz eingelagert, so daß die Nukleolarsubstanz die Gestalt, das Chromatin die Färbbarkeit des betreffenden Komplexes (Karyosom, Chromosom etc.) bedingt. Kugelige Ansammlungen, die sowohl aus Nukleolarsubstanz wie aus Chromatin bestehen, nennt man bisweilen Amphinukleolen; solche, die nur aus Nukleolarsubstanz aufgebaut sind, heißen echte Nukleolen oder Plastinnukleolen.

Der Kern ist entweder nackt oder gegen das Plasma hin abgegrenzt. Oft wird die Abgrenzung nur durch die dichtere Wabenanordnung an der Kernperipherie bewerkstelligt, so daß nach außen zu zwar eine scharfe Grenze erkennbar ist, gegen das Kerninnere dagegen nicht, indem dort die peripheren dichteren Strukturen kontinuierlich in die weniger dichten zentraleren übergehen. In anderen Fällen ist eine distinkte Kernmembran vorhanden, welche sowohl nach außen als nach innen eine scharfe Grenze bildet (doppelt konturierte Membran).

Die äußere Form sowie der Aufbau der Kerne ist in hohem Maße variabel. Viele der Unterschiede sind für einzelne Arten konstant und bilden manchmal die einzigen systematischen Unterscheidungsmerkmale; aber auch im Leben eines und desselben Tieres können an dessen Kern periodische, tiefgreifende Veränderungen ablaufen.

Die Mehrzahl der Protozoenkerne gehört dem bläschenförmigen Typus an; er ist bei weitem vorherrschend bei den Plasmodromen; auch die Nebenkerne der Ciliophoren sind bläschenförmig. Die Gestalt ist die einer Kugel. Eine Kernmembran kann vorhanden sein oder fehlen. Gewöhnlich liegt zentral eine kugelige Ansammlung von festeren Kernsubstanzen, die der Anwesenheit von Chromatin ihre starke Färbbarkeit verdanken; sie wird als Binnenkörper bezeichnet. In vielen Fällen wurde im Zentrum des Binnenkörpers ein kleines Körnchen nachgewiesen, das Centriol, welches bei der Kernteilung eine Rolle spielt. Binnenkörper, welche ein Centriol besitzen, heißen Karyosome; einige Autoren nehmen an, daß sämtliche Binnenkörper Karyosome seien. — Der Binnenkörper resp. das Karyosom ist von einem chromatinfreien Bereich, der Kernsaftzone, umgeben. Nicht selten tritt an der Peripherie derselben Chromatin auf, entweder in feineren oder gröberen, diffus verteilten Körnchen, oder in kompakterer Anordnung. Dieses periphere Chromatin wird als Außenkern bezeichnet. Hartmann, Jollos u. a. machen es wahrscheinlich, daß in gewissen Fällen der Außenkern bei einem und demselben Protozoon abwechselnd verschwinden und in verschiedenem Ausbildungsgrade von neuem formiert werden kann, indem das Chromatin abwechselnd zentripetal zum Karyosom und zentrifugal gegen die Peripherie der Kernsaftzone strömt (zyklische Veränderungen am Karyosom). Außerdem schwankt oft der Chromatinreichtum eines und desselben Kernes während verschiedener Lebensperioden in ziemlich weiten Grenzen. Oft ist das gesamte Chromatin diffus im Kern verteilt, in welchem Falle der ganze Kern stark an Färbbarkeit verlieren kann.

Einen anderen Typus stellen die sog. massigen Kerne dar; ihm gehören die Mehrzahl der Dinoflagellatenkerne und die Hauptkerne der Ciliophoren an. Die äußere Gestalt wechselt, je nach der Tierart, ungemein; feinere Differenzierungen*) im Aufbau werden meist vermißt: das Chromatin ist außerordentlich dicht im ganzen Kern gleichmäßig verteilt und bedingt eine starke Färbbarkeit des Ge-

*) Neuerdings geben einige Autoren (Nägler, Chagas 1911) an, auch in massigen Ciliophorenkernen Centriole nachgewiesen zu haben; sie glauben daher mit Hartmann die massigen Kerne als Karyosomkerne mit extrem ausgebildetem Außenkern deuten zu können; doch sind die Tatsachen bisher noch zu spärlich, um die Allgemeingültigkeit dieser Auffassung zu diskutieren.

bildes. Nicht selten finden sich Nucleoli in unregelmäßiger Anordnung.

Unter Chromidien versteht man im Plasma verteilte Substanzen, welche sich ähnlich wie Chromatin färben und, nach der Annahme der meisten Autoren, aus dem Kern ausgewandert sind. Die Anordnung der Chromidien im Plasma ist sehr verschieden; wohl am häufigsten sind sie in Gestalt feiner Körnchen diffus verteilt. Manchmal kommt es zur völligen Auflösung des Kernes; das ganze Plasma ist dann von Chromidien erfüllt, während ein Kern morphologisch nicht erkennbar ist. Derartige, scheinbar kernlose Plasmen nennt man Chromidialzellen; die Anordnung der Kernsubstanzen in ihnen kann an die bei Bakterien häufige (S. 2) erinnern. Ueber generative und vegetative Chromidien vgl. S. 19.

Den meisten Protozoen kommt die Fähigkeit der **Bewegung** zu. Die Bewegungen lassen sich einteilen in Gestaltsveränderungen und die eigentliche Fortbewegung (Lokomotion).

Die Veränderungen der Gestalt werden verursacht entweder durch Strömungen im Protoplasma oder durch die Bildung resp. Einschmelzung festerer, formgebender Differenzierungen, endlich auch durch kontraktile Elemente.

Ein nacktes Protozoon hat, wie jeder Flüssigkeitstropfen, im Ruhezustand Kugelgestalt. Nun gibt es tatsächlich wohl kein einziges dauernd kugelförmiges Protozoon. Die einen mit relativ schwach ausgebildeten Hüllschichten (verdichtetes Ektoplasma) sind entweder absolut formveränderlich (Bildung loboser Pseudopodien, s. unten), oder die Hauptmasse des Körpers ist kugelförmig und mit formveränderlichen, retikulosen oder filosen Pseudopodien ausgerüstet; andere Gruppen von Protozoen besitzen Achsenfäden, Achsenstäbe etc. oder eine feste Pellicula; diese relativ festen stützenden Elemente zwingen dem flüssigen Plasma irgendwelche Eigenform auf. Ein schönes Beispiel ist die mit einem Achsenfaden versehene Cercomonas parva in Fig. 4, S. 33, deren lanzettförmige Gestalt aus der Konkurrenz der Oberflächenspannung mit der Adhäsion am Achsenfaden resultiert.

Die Grenze der Veränderlichkeit der Gestalt ist gegeben in der Festigkeit der stützenden Elemente. Auch der Modus der Fortbewegung hängt von ihr ab.

Bei den nackten oder nur mit relativ festem, aber nicht in besondere Schichten differenzierten Ektoplasma (z. B. Amoeba verrucosa, Fig. 1) ausgerüsteten Formen, die auch keine sonstigen



Fig. 1. Schnitt durch eine mit Kalilauge behandelte Amoeba verrucosa. Das ganze Entoplasma ist aufgelöst; erhalten ist nur die ektoplasmatische Hüllschicht, sowie etwas Ektoplasma, das einen Nahrungskörper umschlossen hatte. Daneben der Kern. (Nach Rhumbler aus Gurwitsch.)

festen Strukturelemente besitzen, so besonders den Amöben, verursachen lokale Veränderungen der Oberflächenspannung, die infolge von lokalen Veränderungen des Chemismus im Innern des Tieres oder in dem umgebenden Medium aufgetreten sind, ausgiebige Strö-

mungen des Protoplasmas*). Aus dem Inneren des Tieres strömt das Plasma wie der aufsteigende Strahl eines Springbrunnens gegen eine Oberflächenpartie mit herabgesetzter Oberflächenspannung und über den früheren Umriß hinaus, um, vorne angelangt, allseitig nach rückwärts abzubiegen und nach hinten zurückzufließen, etwa wie das abfallende Wasser des Fontänenstrahls. Hinten bleibt es einige Zeit in Ruhe und wird dann von neuem in den allgemeinen zentralen vorwärtsfließenden Strom einbezogen. Auf diese Weise bildet sich eine Ausbuchtung des Plasmas über die alte Kontur hinaus, das sog. lobose Pseudopodium. In anderen Fällen entstehen dieselben, indem die etwas verdichtete Ektoplasmaschicht an irgendeiner Stelle platzt und der Inhalt gleichsam wie eruptiv hervorströmt, um sich halbkugelartig der Rißstelle der Körperoberfläche vorzulagern. Die unter dem vorgeströmten Entoplasma eingeschlossenen ektoplasmatischen Partien werden eingeschmolzen, die Oberfläche des entoplasmatischen Pseudopodiums wird zu Ektoplasma umgebildet (vgl. Fig. 2). Derartige Pseudopodien können an jeder beliebigen Körperstelle gebildet werden, wo nur die Oberflächenspannung lokal verringert wurde; keine Stelle ist besonders zur Pseudopodienbildung prädisponiert. Die Pseudopodien sind im Gegensatz zu den dauernd vorhandenen Bewegungsorganellen der Flagellaten und Ciliaten von vergänglicher Natur. — Indem eine Amöbe nach allen Seiten, soweit sie kann, strahlenförmig ihre Lobopodien ausstreckt, entstehen die zum Schweben geeigneten Formen. — Haftet das Tier bei der Lobopodienbildung der Unterlage an, so vermag es sich ziemlich rasch aktiv fortzubewegen, indem das relativ zum zentralen Hauptstrom allseitig rückfließende Plasma auf der Unterseite des Tieres an der Unterlage fixiert wird, so daß sich der Hauptstrom tatsächlich vorwärtsbewegt. Der ganze Körper der Amöbe kann sozusagen ein einziges geradeaus fließendes wurmförmiges Pseudopodium bilden. Wenn mehrere Pseudopodien gleichzeitig in Tätigkeit sind, so geht die Lokomotion vor sich, indem an einer Seite Pseudopodien ausgestreckt, an der anderen Seite eingezogen werden. — Von amöboider Beweglichkeit spricht man auch, wenn ein Körper zwar die Fähigkeit zu amoböider Gestaltsveränderung, nicht aber zu aktiver Lokomotion mittels Pseudopodien besitzt.

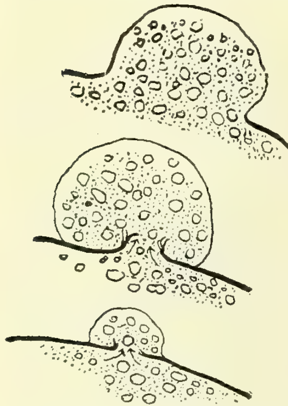


Fig. 2. Pseudopodienbildung bei Amoeba blattae. Ektoplasma als schwarzer Strich, Entoplasma grobwabig wiedergegeben. Erklärung im Text. (Nach Rhumbler.)

*) Diese Ansicht stützt sich auf die von Bütschli (1892) entdeckte Tatsache, daß künstliche Oelseifenschäume, welche übrigens im Prinzip die gleiche Wabenstruktur aufweisen wie das Protozoenplasma, unter gewissen Bedingungen amöboide Beweglichkeit besitzen, wobei die Analogien zwischen Schaumtropfen und Protozoen bis ins Detail gehen. Für die der genauen Analyse zugänglichen Oelseifenschaumtropfen konnte es mit Sicherheit erwiesen werden, daß lokale Aenderungen der Oberflächenspannung die Ursache der Strömungserscheinungen im Innern des Schaumtropfens und seiner aktiven Bewegung waren.

Von den lobosen unterscheiden sich die filosen (Filopodien) und die reticulosen Pseudopodien (Rhizopodien) der Gestalt nach. Die filosen könnte man als sehr lang ausgezogene lobose Pseudopodien bezeichnen. Die reticulosen sind wohl noch länger und feiner, außerdem durch häufige Verästelungen und Anastomosen untereinander zu einem Netzwerk verbunden. Bei den Rhizopodien ist die innerste Schicht fester und dichter als die äußere leichtflüssigere. Beide Formen kommen hauptsächlich den gehäusebildenden Arten, besonders Foraminiferen, auch Radiolarien u. a. zu. Sie werden bei letzteren sonnenstrahlenartig nach allen Seiten des der Hauptmasse nach kugeligen Körpers ausgestreckt und erhöhen so die Schwebefähigkeit des Tieres im Wasser; indem sie bei Foraminiferen an einer Unterlage endweise befestigt und dann eingezogen werden, können sie den Körper nach sich ziehen, so daß manchmal sehr erhebliche Lokomotion ermöglicht wird. Ihre Hauptaufgabe aber ist das Einfangen der Nahrung (vgl. S. 13). An den Rhizopodien läßt sich besonders schön die sog. Körnchenströmung nachweisen. Die feinen lichtbrechenden Granula wandern im Pseudopodium zentrifugal und zentripetal, häufig sieht man sie in der Bewegung innehalten und umkehren. — Die Axopodien verdanken ihre Form einem Achsenfaden aus stereoplasmatischer Substanz, welchem das Plasma in dünner Schicht adhäriert. Die Achsenfäden sind in verschiedener Weise (vgl. S. 60) im Körper verfestigt. Wenn ein Axopodium zurückgezogen werden soll, so muß zuerst der Achsenfaden eingeschmolzen werden. Ebenso beginnt die Neubildung eines Axopodiums mit der Entstehung des Achsenfadens. — Axopodien sind besonders für Heliozoen und Radiolarien charakteristisch; sie dienen ihnen selten zur Bewegung (vgl. Camptonema, S. 60), stets zur Erhöhung der Schwebefähigkeit und zur Nahrungsaufnahme, ebenso wie es bei Rhizopodien und Filopodien der Fall ist.

Wenn festere Körperhüllen ausgebildet sind, speziell beim Vorhandensein einer Pellicula, manchmal auch nur von Achsenfäden oder von ähnlichen stereoplasmatischen Bildungen, so ist der Zustand der absoluten Formveränderlichkeit, oder mit anderen Worten, die amöboide Beweglichkeit unmöglich: die relativ feste Körperhülle resp. die sonstigen Stützgebilde zwingen dem flüssigen Plasmatropfen eine konstante Eigengestalt auf. Doch auch dann finden nicht selten noch ziemlich weitgehende Formveränderungen statt, indem einerseits die oft lebhafte Plasmaströmung*) im Inneren des Tieres oder mechanische äußere Einwirkungen etc. versuchen, dasselbe zu deformieren, andererseits die Elastizität der Hüllschicht resp. des Achsenfadens etc. eine weitgehende Deformation verhindert. Einen derartigen Formwechsel nennt man Metabolie; er ist besonders bei Flagellaten und manchen Sporozoen häufig.

Andere Formen weisen nicht einmal mehr Metabolie auf. Doch besitzen sie besondere Differenzierungen kontraktiler Natur, sog. Myocytfibrillen, welche je nach ihrer Anordnung dem Körper die verschiedensten Kontraktionsbewegungen gestatten. Besonders auf-

*) Die in Rede stehenden Strömungen sind natürlich der Fontänenströmung des Amöbenpseudopodiums nicht sehr ähnlich; es handelt sich meist um relativ langsame Rotationsströme, welche Vakuolen, Kerne usw. im Körper herumführen und häufig als Cyklose bezeichnet werden. Manchmal aber treten sehr lebhafte Wirbelströme etc. auf.

fällig sind dieselben bei vielen Ciliaten; auch bei Gregarinen, manchen Radiolarien u. a. werden sie vorgefunden.

Zur Lokomotion bedienen sich die Protozoen mit konstanter Eigenform im Gegensatz zu den formveränderlichen nicht derjenigen Mittel, die auch die Gestaltsveränderungen verursachen. Fast sämtliche mit einer Pellicula versehenen Protozoen*) besitzen, wenn ihnen überhaupt lokomotorische Fähigkeiten zukommen, dauernd vorhandene Bewegungsorganellen, welche morphologisch als Geißeln, undulierende Membranen, Cilien, Cirren, Membranulen etc. unterschieden werden. Ueber den Einfluß der Hüllen auf die Ernährungsweise vgl. S. 12.

Geißeln finden sich bei Mastigophoren und gewissen Stadien mancher Rhizopoden und Sporozoen, sowie bei Mastigamöben und Trichonymphiden; auch außerhalb des Protozoenstammes sind sie häufig, so bei Bakterien, Algen, sowie den Schwärmsporen, Spermatozoiden und Spermatozoen höherer Pflanzen und Tiere. Ein Tier besitzt ihrer fast stets nur eine geringe Anzahl (meist 1—2, seltener bis 8 oder mehr). — Die Geißel ist ein hyaliner Faden von sehr verschiedener Länge, der im Leben, außer im Ultramikroskop, keine Strukturen erkennen läßt. Geeignete Untersuchungsmethoden zeigen, daß sie aus einem oder mehreren elastischen Achsenfäden besteht, welche von einem plasmatischen Mantel umgeben sind. Wahrscheinlich hat die Kontraktilität ihren Sitz im Plasma, die elastischen Achsenfäden wirken als Antagonisten.

Man hat bisher auf Grund von Bütschlis Darstellung wohl allgemein angenommen, daß die Geißeln schraubenförmige Bewegungen ausführen; da sie meist am Vorderende des Tieres entspringen, würden sie dessen Körper nach sich ziehen, indem sie sich wie ein vorderständiger Propeller durch das Wasser schrauben. — Letzthin vertritt Ulehla (1911) auf Grund ultramikroskopischer Beobachtungen den abweichenden Standpunkt, daß über die Geißeln in der Längsrichtung Wellenbewegungen verlaufen, welche wie Ruderschläge wirken sollen. Tatsächlich sind einige seiner Beobachtungen mit der Schraubentheorie nicht vereinbar. Z. B. kann die vorderständige Geißel eines mit normaler Geschwindigkeit geradeaus schwimmenden Flagellaten (z. B. Bodo) senkrecht zur Richtung der Fortbewegung stehen.

Die Anzahl und Anordnung der Geißeln variieren ungemein und liefern für die Systematik der Flagellaten die wichtigsten Merkmale; auch die Insertion der Geißeln im Körper kann auf verschiedenen Wegen geschehen; stets ist der Zweck der Vorrichtung, der energisch arbeitenden Geißel in dem relativ flüssigen Plasma ein ausreichendes Widerlager zu schaffen. Alle diese Verhältnisse werden im speziellen Teil behandelt werden. Auch wegen der Entstehungsweise und Gestalt der undulierenden Membranen sei dorthin verwiesen.

Die Cilien vermitteln die Fortbewegung der Ciliaten, sowie der Jugendstadien der Suctorien. Sie ähneln in Gestalt, Anordnung und Bau vollkommen den Wimpern in den Flimmerepithelien der

---

*) Eine große Anzahl parasitischer Formen, z. B. die Gregarinen, haben trotz des Besitzes fester Hüllen weder Geißeln noch Cilien; dennoch können sie sich aktiv fortbewegen, indem sie einen Gallertstiel aussondern, welcher ihren Körper infolge seines passiven Wachstums vorwärts schiebt (vgl. S. 95).

höheren Tiere. Die Cilien sind stets in beträchtlicher Anzahl vorhanden und viel kürzer als Geißeln, im übrigen aber ähnlich gebaut. Ihre Insertionsverhältnisse sind einfacher; sie entspringen von sog. Basalkörnern, kleinen, stark färbbaren, runden Gebilden, welche meist im Corticalplasma des Tieres liegen. Wo ein solches nicht differenziert ist, liegen sie entweder im homogenen Ektoplasma oder in der oberflächlichsten Entoplasmalage. — Die Cilien arbeiten in der Art von Rudern; die rückwärts gerichtete Bewegung ist kräftig und schnell und wirkt als Ruderschlag; das vorwärts gerichtete Zurückführen in die Auslage geschieht langsam. Die Richtung des Ruderschlages, und damit auch die der Fortbewegung des Tieres, ist umkehrbar. — Die Cilien sind meist in Querreihen angeordnet; die in einer Querreihe nebeneinander stehenden Cilien, welche also alle in der gleichen, senkrecht zur Bewegungsrichtung verlaufenden Ebene entspringen, schlagen gleichphasig; in einer Längsreihe, welche demnach in der Bewegungsrichtung verläuft, ist jedesmal die vordere Cilie der nach hinten zu folgenden um eine geringe Phasendifferenz voraus. Man könnte zur Veranschaulichung des Zusammenwirkens der Cilien das Infusor mit einer sehr langen Galeere vergleichen, deren Ruderer in mehreren Stockwerken senkrecht übereinander sitzen. Der den Takt Ausrufende müßte am vorderen Ende des Schiffes stehen, und jeder Ruderer, unbekümmert um den Takt des Vordermannes, sein Ruder jedesmal in dem Augenblick anziehen, wo er den Schall des Kommandos hört.

In der **Ernährung** der Protozoen ist die denkbar größte Mannigfaltigkeit verwirklicht; besonders hier zeigt es sich, daß wir uns auf einem Grenzgebiet befinden, wo alle Gegensätze zusammentreffen.

Bekanntlich läuft bei der Mehrzahl der Pflanzen der Stoffwechsel in prinzipiell anderer Weise ab als bei den Tieren. Wir können den pflanzlichen zumeist als aufbauenden, den tierischen als abbauenden Stoffwechsel charakterisieren; nur die Pflanze vermag den in der Luft enthaltenen Kohlenstoff zu verwerten, indem sie mit Hilfe des Chlorophylls und verwandter Farbstoffe unter dem Einfluß des Sonnenlichtes das Kohlendioxyd der Luft in Kohlenstoff und Sauerstoff zerlegt. Der Sauerstoff wird ausgeschieden, der Kohlenstoff aber zum Aufbau der komplizierten organischen Verbindungen verwertet, auf welche das Tier bei seiner Ernährung angewiesen ist. Die Nahrung der Pflanze besteht in einfachen Verbindungen, nämlich dem Kohlendioxyd der Luft, dem durch die Wurzeln aufgenommenen Wasser und gewissen Salzen. Das Tier ernährt sich von hochkomplizierten organischen Verbindungen, die stets in letzter Linie von den Pflanzen produziert werden. Bei der Oxydation dieser Verbindungen gewinnt es die für die Lebensprozesse notwendige Energie; als Endprodukte der Oxydation treten Kohlensäure, Wasser und niedere Stickstoffverbindungen auf. — Auch die Pflanze atmet; sie nimmt wie ein Tier Sauerstoff auf und gibt Kohlendioxyd ab; doch tritt bei der Pflanze der Atmungsprozeß meist zurück gegenüber der in der Regel viel kräftigeren Assimilation: die zur Plasmasynthese aufgenommene Menge von CO_2 übersteigt die bei der Atmung abgegebene. — Sind die Tiere auf die von den Pflanzen aufgebauten organischen Substanzen angewiesen, so liefern sie ihrerseits in ihren Stoffwechselendprodukten den Pflanzen Material zu erneuter Synthese organischer Substanz.

Der kleinere Teil der Protozoen hat den aufbauenden, für die Mehrzahl der Pflanzen charakteristischen Stoffwechsel. Der andere größere Teil der Protozoen aber besitzt den abbauenden, tierischen Stoffwechsel (viele freilebende Formen und sämtliche Entoparasiten).

Die hierher gehörigen Formen nehmen ihre Nahrung, hochkomplizierte organische Verbindungen, im einen Falle in fester Form auf; man spricht dann von holozoischer Ernährung oder kurz

von tierischer Ernährung (im engeren Sinne); es werden Bakterien, Protozoen, niedere Algen usw., ja auch kleinere Metazoen, wie Rotatorien, niedere Krebse etc. im lebenden Zustand, oder der organische, von abgestorbenen Pflanzen oder Tieren herrührende Detritus gefressen. Andere Formen ernähren sich, indem gelöste organische Substanzen auf osmotischem Wege durch die Körperwand diffundieren. Das ist der Fall bei den Saprophyten und den meisten Entoparasiten; erstere leben frei, letztere im Inneren höherer Tiere oder auch Pflanzen, sozusagen in organischen Nährlösungen.

Bei den Formen, die sich von gelösten organischen Nährsubstanzen ernähren, tritt wohl die ganze Körperoberfläche unterschiedslos bei der Nahrungsaufnahme in Tätigkeit, gleichgültig, ob sie zartere oder derbe Hüllen haben. Bei den holozoischen Protozoen dagegen ist der Festigkeitsgrad der Körperhüllen entscheidend für den Modus der Nahrungsaufnahme. Bei den nackten oder nur mit einem in toto verdichteten Ektoplasma (vgl. Amoeba verrucosa, Fig. 1) ausgerüsteten Protozoen, d. h. bei den Formen, welche Pseudopodien (vgl. S. 8/9) zu bilden vermögen, ist jede Körperstelle zur Nahrungsaufnahme gleich geeignet; der Nahrungskörper wird von derjenigen Oberflächenpartie ergriffen, der er gerade am nächsten liegt. — Bei den mit festeren Körperhüllen (Pellicula) versehenen holozoischen Formen, welche sich mit Geißeln oder Cilien bewegen (vgl. S. 10), ist es zur Ausbildung von besonderen, für die Nahrungsaufnahme präformierten Stellen gekommen, der sog. Cytostome.

Wir beginnen bei den freilebenden holozoischen cytostomlosen Protozoen. Speziell für die Amöben, also Protozoen mit lobosen Pseudopodien, läßt sich der Modus der Aufnahme fester Nahrungskörper in ähnlicher Weise auf mechanisch-physikalische Prinzipien zurückführen wie die Pseudopodienbildung (S. 7/8) und ebenso wie diese an Tropfen unbelebter flüssiger Substanzen künstlich nachahmen, wenn diese nur mechanisch ähnlich konstituiert sind wie das Plasma (Rhumbler, 1898—1911). Ist das Ektoplasma der Amöben ebenso flüssig wie das Entoplasma, so werden durch die Adhäsionskräfte des Ektoplasmas nicht zu schwere, leicht bewegliche Körper einfach „importiert", d. h. sie rücken, wenn sie nur erst an irgendeiner Stelle die Oberfläche der Amöbe berührt haben, ohne weiteres Zutun derselben in ihren Körper hinein; schwerere, nicht leicht bewegliche Körper ziehen infolge der gleichen Adhäsionskräfte des Ektoplasmas den sie berührenden Teil der Amöbenoberfläche um sich herum, so daß die Amöbe den Nahrungskörper allseitig zu umfließen scheint; sie berührt ihn dabei direkt auf seiner ganzen Oberfläche. Nach vollendeter Umfließung (Circumfluenz) liegt der Nahrungskörper im Leib des Tieres, allseitig in direktem Kontakt mit Amöbenplasma. Ist dagegen das Ektoplasma relativ fest und hautartig ausgebildet, so gerät der Nahrungskörper durch Circumvallation oder Invagination in die Amöbe. Die Circumvallation ist auch ein allseitiges Umfließen des Nahrungskörpers, wobei aber auf allen Seiten ein bestimmter Abstand zwischen Nahrungskörper und Plasma eingehalten wird. Am Schluß liegt der Nahrungsballen, wie in einem „Kerker", in einer sog. Nahrungsvakuole in der Amöbe. — Bei der Invagination endlich erfaßt ein Stück der klebrigen Ektoplasmaschicht den Körper und stülpt sich, indem sie die Beute

mit sich zieht, wie ein Handschuhfinger in das Entoplasma ein; dort wird später das den Körper umhüllende Ektoplasma aufgelöst und die Verdauung beginnt. — Rhumbler hat den Nachweis geführt, daß die sämtlichen vier hier besprochenen Modi der Nahrungsaufnahme sich ähnlich den sonstigen Bewegungserscheinungen der Amöben auf Grund lokaler Differenzen der Oberflächenspannung erklären lassen, welche ihrerseits durch chemische Vorgänge verursacht werden.

Formen mit filosen oder reticulosen Pseudopodien fangen Beutetiere resp. tote Nahrungskörper, indem sie ihre Pseudopodien ausstrecken; was daran hängen bleibt, wird entweder an Ort und Stelle verdaut, wobei auch Plasma von anderen Pseudopodien durch Anastomosen dorthin fließen kann; oder die Beute wird ins Innere des Tieres gezogen und dort verdaut. Bei der Heliozoe Camptonema knicken nach Schaudinn die von einem Nahrungskörper berührten Axopodien winkelig ein, indem distal von der Knickstelle der Achsenfaden verflüssigt wird, und legen sich um den Nahrungskörper herum, um ihn ziemlich schnell in das Innere des Tieres zu befördern.

Sehr eigenartig sind endlich die Saugröhren der Suctorien, aus Plasma bestehende, stabförmige, längsdurchbohrte Organellen, an deren distalem Ende Beutetiere haften bleiben. Man sieht dann das Plasma des gefangenen Tieres durch die Saugröhre in die Suctorie hinüberströmen.

Daß die Saprophyten sowie viele Endoparasiten weder temporär noch dauernd differenzierte, der Nahrungsaufnahme dienende Organellen besitzen, sondern sich von gelösten organischen Substanzen ernähren, welche allseitig durch Diffusion in den Körper einbezogen werden, wurde bereits ausgeführt. Das gilt für sämtliche Zell- resp. Zellkern- und Gewebsparasiten; dieselben scheinen zum Teil Substanzen ausscheiden zu können, welche imstande sind, das umgebende Gewebe resp. die Wirtszelle teilweise aufzulösen; es ist wahrscheinlich, daß die pathogene Wirkung mancher Protozoen zum Teil auf diesen lösenden Substanzen beruht. Auch ein Teil der frei in Körperhöhlen (Darm, Gallenblase, Geschlechtsdrüsen, allgemeine Leibeshöhle der Wirbellosen etc.) lebenden Endoparasiten, darunter auch solche mit so derben Körperhüllen, wie die Gregarinen (vgl. aber S. 93, Anm. 2), ernähren sich auf osmotischem Wege. Daneben aber gibt es eine ganze Anzahl von Endoparasiten besonders aus dem Darm, die feste Nahrung beanspruchen (Amöben, Flagellaten, Ciliaten). Zum Teil besitzen dieselben sogar Cytostome, so die parasitischen Infusorien des Pansens und Blinddarms von Huftieren, bakterienfressende Darmflagellaten u. a. Hier handelt es sich wohl in manchen Fällen um fakultative Parasiten, d. h. um Uebergangsformen, die sowohl im Freien als auch im Innern des Wirtstiers fortkommen und demnach dem parasitischen Leben nur in geringem Maße angepaßt sind.

Cytostome finden sich ferner bei sämtlichen freilebenden, holozoischen Formen, bei denen der Besitz einer relativ festen Hülle auch die Ausbildung von Geißeln oder Cilien notwendig machte. Das Cytostom ist ein Loch in der Hüllschicht des Körpers, durch welches das Endoplasma direkt mit dem umgebenden Medium in Berührung steht; gewöhnlich ist die derart zur Nahrungsaufnahme prä-

formierte Stelle schlundartig in das Körperinnere eingesenkt. Die meisten Formen haben ein Cytostom, wenige Flagellaten deren zwei. — Manche cytostomführende Protozoen schwimmen dem Beutetier nach und „verschlingen" es, resp. sie bohren es mit besonderen, das erweiterungsfähige Cytostom stützenden Stäbchen (Trichiten etc.) an; oft gelingt es ihnen, auf diese Weise Tiere zu bewältigen, die ihre eigene Größe bei weitem übertreffen. Bei anderen, und zwar nicht nur den festsitzenden, werden, ähnlich wie bei den cytostomlosen, pseudopodienbildenden Protozoen, die Bewegungsorganellen (Cilien, Geißeln), wenigstens indirekt, der Nahrungsaufnahme nutzbar gemacht. Bei Codosiga botrytis (Fig. 11, S. 40) werden Nahrungspartikel von der Strömung, welche die Geißelbewegung verursacht, gegen die äußere Seite des Kragens gepreßt, an deren Basis sie dann ins Plasma rücken. Ein eigentliches Cytostom fehlt hier noch; immerhin ist eine bestimmte Region zur Nahrungsaufnahme präformiert. — Bei Ciliaten wird die Anordnung der Wimpern häufig vom Cytostom beeinflußt; sehr häufig bilden die einfachen oder zu Membranulen verschmolzenen Cilien in der Umgebung des Cytostoms eine Spiraltour, welche, allmählich sich verengend, zum Grund des Cytostoms hinabsteigt (adorale Spirale); auch bei holotrichen Infusorien, welchen die Spirale fehlt, ist die Cytostomregion stark bewimpert. Die genannten Organellenkomplexe strudeln die Nahrungspartikel in das Cytostom hinein, an dessen Grunde sie von der Strömung gegen das ungeschützte Endoplasma gepreßt werden. Dieses schließt sich über ihnen zusammen; so ist eine sog. Nahrungsvakuole entstanden, welche nun von der Plasmaströmung im Innern des Tieres herumgeführt wird.

Die Verdauung findet meist in Nahrungsvakuolen statt. Ueber die chemischen Vorgänge bei der Verdauung ist noch nicht viel bekannt; Nirenstein wies für Ciliaten zwei Perioden nach; in der ersten (saure Reaktion der Nahrungsvakuole) wird das eingefangene Beutetier getötet, in der zweiten (alkalische Reaktion der Nahrungsvakuole) findet die Eiweißverdauung statt. Bei Amöben, Myxomyceten und Infusorien u. a. wurden von mehreren Autoren (Nirenstein, Krukenberg, Mouton, Celakowsky u. a.) verdauende Fermente nachgewiesen. — Als Reservestoffe sind besonders Glykogen, Paraglykogen, die Eiweißkugeln mancher Amöben u. a. und Volutin nachgewiesen.

Die nichtverdaulichen Reste der Nahrung werden bei den amöboid beweglichen Formen durch einen Prozeß, welcher umgekehrt wie die auf S. 12/13 beschriebene Nahrungsaufnahme verläuft, aus dem Körper entfernt. Bei formbeständigen Protozoen ist, entsprechend dem Cytostom, in vielen Fällen auch eine für die Defäkation präformierte Stelle vorhanden, die sog. Cytopyge. Das Austreten der Faeces erfolgt häufig ruckartig mit großer Heftigkeit.

Bei einer ganzen Reihe von Formen, die aus morphologischen Gründen zu den Protozoen gerechnet werden, ist ein aufbauender Stoffwechsel nach Art der höheren Pflanzen ausgebildet (holophytische Ernährung). Die betreffenden Arten (viele Flagellaten, die meisten Dinoflagellaten und die Foraminifere Paulinella) werden von vielen Autoren verschiedenen Gruppen der Thallophyten zugerechnet. Sie besitzen Chromatophoren, welche den pflanzlichen Chromatophoren durchaus gleichen; sie können in ver-

schiedener Gestalt und Anzahl vorhanden sein; ihre Farbe ist gewöhnlich grün, seltener gelb bis braun (Chrysomonadinen, Cryptomonadinen, Peridineen) oder bläulichgrün (Paulinella). Die in Betracht kommenden Farbstoffe sind Chlorophyll, Xanthophyll, Phycopyrin und wenige andere. Die Chromatophoren können Pyrenoide besitzen; sie vermehren sich durch Teilung. Als Reservestoffe sind Stärke, Paramylum, Leukosin, Oeltropfen etc. nachgewiesen.

Die Zusammengehörigkeit dieser Formen mit holozoischen Protozoen geht besonders daraus hervor, daß oftmals außerordentlich ähnliche Formen, z. B. Euglenaarten, teils grün, teils farblos sind. Manche grüne Euglenaarten werden farblos, wenn man sie in geeignete Nährlösungen versetzt, und ernähren sich hinfort saprophytisch.

Häufig findet man grün oder gelb etc. gefärbte Protozoen, welche ihre Färbung nicht eigenen Chromatophoren, sondern kleinen, symbiotisch in ihrem Inneren lebenden, meist pflanzlichen Organismen verdanken. Nach ihrer Färbung unterscheidet man diese Symbionten als Zoochlorellen und Zooxanthellen. Die Zoochlorellen haben grüne Chromatophoren; sie gehören wohl alle den Algen (besonders den Protococcales) an. Sie finden sich bei Flagellaten, Amöben, Heliozoen, Foraminiferen und Ciliaten. Die Zooxanthellen haben gelbe Chromatophoren; sie kommen in Radiolarien, Foraminiferen und Ciliaten vor. Mehrfach sah man sie als kleine Flagellaten vom Cryptomonastyp aus dem Wirtstier ausschwärmen (vgl. S. 51). Die Infektionen sind oft sehr stark. — Es ist für viele niedere grüne Organismen nachgewiesen worden, daß sie besonders gut bei Anwesenheit organischer Substanzen gedeihen. Das gleiche dürfte für die genannten symbiotischen Algen gelten. Die Chlorelle etc. zieht also Vorteil aus der Anwesenheit des Protozoenplasmas; das Protozoon verdaut erstens einen Teil seiner Symbionten, zweitens nimmt es wohl auch von den lebenden Symbionten Nährstoffe auf; jedenfalls ist es nachgewiesen, daß die Algen im Protozoon meist stärkearm sind, während sie in anorganischen belichteten Nährlösungen sehr viel Stärke produzieren.

Ueber die Atmung der Protozoen ist bisher nicht allzuviel bekannt. Die meisten Protozoen sterben nach Entziehung des Sauerstoffes in kürzerer oder längerer Zeit; die Menge der abgeschiedenen Kohlensäure ist z. B. von Barrat (1905) für Paramaecien bestimmt worden. — Den Schlammbewohnern steht nur wenig Sauerstoff zur Verfügung, die Darmparasiten leben in völlig sauerstofffreiem Medium. Es ist wahrscheinlich, daß bei letzteren intramolekulare Atmung vorliegt, d. h., daß der zur Atmung benötigte Sauerstoff im Innern des Tieres selbst durch partielle Zersetzung von Reservesubstanzen gewonnen und sofort wieder verbraucht wird.

Die Exkretion geschieht bei denjenigen Formen, die in relativ konzentrierteren Lösungen leben (die meisten Endoparasiten, aber nicht alle [vgl. S. 135 und 143 f.], sowie die Meeresbewohner) ohne besondere Anzeichen allseitig durch die Körperoberfläche. Bei den Süßwasserbewohnern dagegen ist ein besonderes Exkretionsorganell allgemein verbreitet, die kontraktile Vakuole. Von den übrigen größeren und kleineren Vakuolen des Körpers unterscheidet sie sich durch die Eigenschaft, in regelmäßigem Rhythmus allmählich anzuschwellen und dann plötzlich durch eine schnelle Kontraktion ihren

Inhalt nach außen zu entleeren. Zwischen je zwei Kontraktionen liegt ein nach der Art, ferner nach der Temperatur*) verschiedenes Zeitintervall (wenige Sekunden bis zu mehreren Minuten).

Die **Fortpflanzung** oder Vermehrung der Protozoen geschieht stets und ausschließlich durch Teilung. Wenn das Protozoon infolge genügender Ernährung eine Zeitlang gewachsen ist, so teilt es sich, entweder in zwei gleich große Tochtertiere (äquale Zweiteilung, Teilung im engeren Sinne) oder in zwei solche von oft beträchtlich verschiedener Größe (Knospung). Im allgemeinen seltener, jedoch bei ganzen Gruppen als regelmäßiges Vorkommnis bekannt ist die multiple Teilung, ein mehr oder weniger gleichzeitiger Zerfall eines relativ großen Tieres in viele kleine Teilstücke.

Vor der Durchschnürung einer einkernigen Zelle teilt sich ihr Kern; jede Kernhälfte gerät in eine Tochterzelle. Die multiple Zellteilung einer einkernigen Form wird ebenfalls durch eine multiple Kernteilung eingeleitet; meist entstehen so viele Tochterzellen als Kerne vorhanden sind. Auch bei mehrkernigen Protozoen, deren Kerne meist regellos auf die Tochterzellen verteilt werden, wird gewöhnlich in Perioden stärkerer Zellvermehrung auch die Anzahl der Kernteilungen erhöht, so daß die Kernanzahl in den Teilstücken nicht zu sehr herabsinkt; doch sind bei den mehrkernigen Protozoen die Beziehungen zwischen Kern- und Plasmateilungen bei weitem nicht so eng und geordnet wie bei den einkernigen. Häufig belegt man die Teilungen der mehrkernigen Tiere in mehrkernige Tochterzellen mit dem besonderen Namen Plasmotomie.

Es ist unsere Aufgabe, zunächst die Kernteilungen zu besprechen.

Unter direkter Kernteilung oder Amitose versteht man eine einfache Durchschnürung des Kerns; direkte Kernteilung ist besonders bei den Hauptkernen der Ciliophoren**) die Regel, wie wir sie auf S. 6 als „massige“ Kerne kennen lernten. Kerne von langgestreckter oder sonst abweichender Gestalt werden häufig vor der Durchschnürung zu einer Kugel oder ähnlich kompakter Form zusammengezogen. In manchen Fällen, besonders bei den Dinoflagellaten, treten in der Richtung des Auseinanderweichens der Tochterkerne sehr charakteristische fadenartige Differenzierungen auf (Fig. 23B, S. 52), welche bereits zu der mitotischen oder indirekten Kernteilung überleiten, wie sie für die bläschenförmigen Kerne charakteristisch ist.

Die Teilung der bläschenförmigen Kerne, deren Bau auf S. 6 beschrieben wurde, ist als Mitose zu bezeichnen. In manchen

---

*) Bei Erhöhung der Temperatur erfolgt die Beschleunigung des Rhythmus der kontraktilen Vakuole nach dem van t'Hoffschen Gesetz, welches auch für die durch Temperaturerhöhung verursachten Beschleunigungen anderer periodischer Erscheinungen (z. B. des Teilungsrythmus) gilt: Innerhalb der Temperaturgrenzen, welche den Bereich normaler Lebensfähigkeit des Organismus einschließen, steigt die Pulsationsfrequenz der Vakuole, die Teilungsrate etc. bei einer Temperaturerhöhung von 10° C um das Zwei- bis Dreifache. Das Gesetz wurde aufgestellt für die Geschwindigkeit des Ablaufs chemischer Reaktionen; seine Gültigkeit für den Ablauf rhythmischer Lebensprozesse wiesen Peter (1905), v. Kanitz (1907) und viele andere nach.

**) Nägler und Chagas geben neuerdings Teilungsbilder von Infusorienkernen, welche der mitotischen Teilung bläschenförmiger Kerne entsprechen würden. Doch stehen die beiden Angaben vorläufig noch vereinzelt da (vgl. S. 6, Anmerk.).

Fällen freilich ähnelt sie stark der Amitose, so bei gewissen Amöben, Flagellaten u. a. Doch soll es sich da um „abgekürzte“ oder „verdeckte“ Mitosen handeln („Promitose“ NÄGLERS und HARTMANNS).

Bei vielzelligen Organismen nennt man denjenigen Kernteilungsmodus Mitose oder Karyokinese, bei welchem das Chromatin sich in Gestalt von Chromosomen anordnet. Die Chromosome sind schleifen- oder stäbchenförmige, stark färbbare Gebilde von bestimmter, für die Species charakteristischer Anzahl. Es wird heute fast allgemein angenommen, daß die Erbeinheiten in den Chromosomen lokalisiert sind. Durch gewisse Tatsachen ist eine Ungleichwertigkeit der Chromosome mit Sicherheit nachgewiesen; fehlen einem Ei bestimmte Chromosome, so wird der sich entwickelnde Organismus bestimmte Defekte aufweisen (Boverd 07). Sollen also zwei Tochterkerne die gleichen Erbeinheiten erhalten, so muß jedes einzelne Chromosom derart in zwei Hälften zerlegt werden, daß jeder Träger einer Erbeinheit sich teilt und seine eine Hälfte der einen, die andere Hälfte der anderen Chromosomenhälfte zufällt; man darf annehmen, daß das bei der Längsspaltung der Chromosome der Fall ist. Ferner muß bei der Kernteilung jeder der beiden Tochterkerne von jedem Chromosom die eine der beiden Spalthälften erhalten. Diese Forderung wird auf folgendem Wege erfüllt: Neben dem Kern wird ein färbbares rundliches Gebilde sichtbar, das sog. Centrosom. Das Plasma gewinnt in der Umgebung desselben eine radiäre strahlige Anordnung (Sphäre). Im Inneren des Centrosoms ist häufig ein noch kleineres Körnchen nachweisbar, das sog. Centriol. Dieses zerschnürt sich in zwei Hälften, welche auseinanderrücken und das Centrosom in die Länge ziehen, bis auch die Centrosomensubstanz sich in zwei runde Tochtercentrosome geteilt hat, in deren Mitte je ein Tochtercentriol liegt. Die Tochtercentrosome rücken auseinander; währenddessen teilt sich auch die Plasmastrahlung, und die beiden sonnenartigen Sphären mit ihren zentralen Centrosomen wandern an zwei diametral gegenüberliegende Punkte der Kernperipherie. Währenddessen haben sich im Innern des Kerns die Chromosome formiert; die Kernmembran wird aufgelöst. Die Chromosome stellen sich nun sämtlich mit ihren Längsachsen in diejenige Ebene ein, welche auf der Verbindungslinie der beiden von den Strahlungen umgebenen Centrosome, und zwar in deren Mittelpunkt, senkrecht steht; diese Anordnung der Chromosome heißt Aequatorialplatte. Nun spaltet sich jedes Chromosom in der Längsrichtung in zwei gleichwertige Hälften; von jedem Chromosom rückt die eine Hälfte zum einen, die andere zum anderen Strahlungspole; die gemeinsam zu einem Pol wandernden Spalthälften bilden die „Tochterplatte“. Am Pol angelangt, lösen sie sich auf, das Chromatin nimmt die für den ruhenden Kern typische Verteilung an, und der Vorgang schließt mit der Ausbildung der Kernmembranen um die beiden Tochterkerne ab. — Das Wesen der Metazoenmitose ist also gegeben in dem Auftreten einer bestimmten Anzahl von Chromosomen, welche im Verlauf der Kernteilung erhalten bleibt; die Tochterkerne haben ebensoviel Chromosome wie der Mutterkern. Die Chromosome werden längsgespalten, so daß die Tochterkerne die gleichen Vererbungspotenzen besitzen wie der Mutterkern. Die ordnungsmäßige Verteilung der Chromosomen wird durch das Auftreten einer doppelten Strahlungsfigur, der sog. Teilungsspindel, bewerkstelligt.

Bei der Teilung der bläschenförmigen Protozoenkerne treten nicht selten chromosomenartig gestaltete Chromatingebilde auf, welche auch in der Regel als Chromosome bezeichnet werden. Sie werden bei manchen Arten ausschließlich vom Binnenkörper, bei anderen vom Außenkern, bei dritten gemeinsam von Binnenkörper und Außenkern gebildet (vgl. z. B. S. 29). Auch sie ordnen sich zur Aequatorialplatte und bilden beim Auseinanderweichen Tochterplatten. Dennoch ist es noch in der Mehrzahl der Fälle zweifelhaft, ob man die besprochenen stäbchen- oder schleifenförmigen Gebilde mit Metazoenchromosomen vergleichen kann, indem erstens die Zahlenkonstanz, zweitens die Längsspaltung nicht erwiesen ist. Man könnte sich vorstellen, daß beide Bedingungen nicht erfüllt seien, in welchem Fall die Aehnlichkeit des Teilungsvorganges mit der Metazoenmitose nur oberflächlich wäre. Für manche Formen dagegen ist sowohl die Konstanz der Chromosomenanzahl (mehrere Ciliaten, Mono-

cystis rostrata u. a.), als auch die Längsspaltung der Chromosomen (Monocystis rostrata, Euglypha alveolata, Aulakantha scolymantha [über die bei dieser Art abweichenden Verhältnisse freilich vgl. S. 68]) erwiesen, so daß wir hier mit vollem Recht von Chromosomen reden dürfen.

Die Verteilung der sogenannten Chromosomen auf die Tochterkerne geschieht häufig unter Ausbildung einer spindelartigen achromatischen Figur. Im Gegensatz zu den Metazoen hat in vielen, aber bei weitem nicht in allen Fällen*), das Plasma keinen Anteil an der Ausbildung der Spindelstrahlung; die ganze Kernteilungsfigur entsteht innerhalb der Kernmembran, welche z. B. bei den Infusoriennebenkernen noch die beinahe fertigen Tochterkerne wie ein Hantelstiel miteinander verbindet. Nach Hartmanns (1911) Auffassung liegt das Teilungsorganell, das Centriol, dauernd im Innern des Protozoenkernes, und zwar im Zentrum des Karyosoms. Das Centriol schnürt sich hantelförmig ein, die Teilhälften rücken auseinander, wobei die dünne mittlere Partie zu einem langen feinen Faden, der Centrodesmose, ausgezogen wird. Dieselbe kann lange Zeit erhalten bleiben. Die beiden Tochtercentriole sollen die chromatischen Elemente vor sich her auseinanderstemmen. Es kommt dann in manchen Fällen zur Bildung chromatischer sogenannter Polkappen, die distal den Centriolteilhälften aufsitzen. Zwischen ihnen, um die Centrodesmose herum, kann eine Strahlung ausgebildet werden. Daß alle bläschenförmigen Kerne ein Centriol besitzen, ist noch nicht sichergestellt, ebensowenig die Annahme, daß die Kernteilung durch die „stemmende" Aktion der Centriolhälften verursacht werde.

Die Tochterkerne sind bei den bisher beschriebenen Modi der Kernteilung gleich groß. Doch gibt es nach Schaudinn u. a. auch heteropole Mitosen, welche ungleich große Tochterkerne liefern. Das markanteste Beispiel ist in Fig. 3, S. 30, dargestellt und ausführlich besprochen. Durch heteropole Mitosen des Kerns entstehen nach der Meinung vieler Autoren die sog. Blepharoplasten, kleine färbbare Körper, die in manchen Fällen von einem hellen Hof umgeben sind. Aus diesem Grund, auch weil der Blepharoplast bei einigen Formen sich angeblich mitotisch teilt (Fig. 5), wird er oft ebenfalls als Kern angesehen und wegen seiner Beziehungen zum Geißelapparat**) als „Kinetonucleus", besser als Kinetokaryon bezeichnet.

Ein ganz anderes Bild bietet sich dar, wenn ein Kern auf gewissen Stadien einer größeren Anzahl von Kernen gleichzeitig den Ursprung gibt. Solche Vorgänge kommen bei Rhizopoden und Sporozoen vor. Speziell für Foraminiferen und Radiolarien, ebenso für Mastigamöben u. a. wurde durch Hertwig, Schaudinn u. a. ein besonders eigenartiger Modus angegeben. Der Kern gibt Chromatinteilchen in feiner Verteilung an das Plasma ab, die sog. Chromi-

*) Plasmastrahlungen und centrosomaartige Gebilde, welche an die Verhältnisse bei Metazoen erinnern, wurden besonders bei Rhizopoden und Gregarinen nachgewiesen. Auch das Zentralkorn der Heliozoen (vgl. S. 62) sowie der Nebenkörper von Paramoeba (S. 59) sind oft als Centrosome aufgefaßt worden. Vgl. auch Fig. 43 und S. 72.

**) Blepharoplast und Basalkorn der Geißel sind manchmal dauernd durch eine Fibrille, den Rhizoplast, miteinander verbunden; nach Schaudinn u. a. soll die Geißel samt Basalkorn und Rhizoplast durch zwei heteropole Mitosen des Blepharoplasten entstehen (vgl. S. 20 und 30).

dien (S. 7), resp. der Kern wird vollständig in Chromidien aufgelöst. Die Chromidien verdichten sich später zu kleinen Ansammlungen, um welche sich eine Vakuole bildet. Auf diese Weise entstehen sog. Sekundärkerne; den alten Kern, der die Chromidien lieferte, nennt man Prinzipalkern. Wenn diese durch sog. „freie Kernbildung“, d. h. durch Verdichtung von Chromidien im Plasma, entstandenen Sekundärkerne später zu Gametenkernen werden, wie es häufig der Fall ist, so nennt man die Chromidien generative Chromidien. Von ihnen sind scharf zu unterscheiden die vegetativen Chromidien, aus welchen sich keine Kerne bilden; sie sind wohl bei Stoffwechselvorgängen von Bedeutung. Die Anordnung der Chromidien im Plasma ist oft sehr charakteristisch (vgl. Fig. 35).

Derselbe Gegensatz zwischen zwei morphologisch unterscheidbaren Chromatinkomplexen, die aber nicht, wie bei chromidienführenden Formen, nur vorübergehend, sondern dauernd voneinander getrennt sind, liegt vor in den Haupt- und Nebenkernen der Infusorien (vgl. S. 6 und 135).

Neuerdings scheint es wieder zweifelhaft, ob sich die älteren Angaben über freie Kernbildung aus Chromidien werden im ganzen Umfange aufrecht erhalten lassen. Eine neuere Auffassung wird von Hartmann gegeben. Die großen Kerne, welche sich später multipel teilen, sind als „polyenergid“ zu bezeichnen. Ein „monoenergider“*) Kern besitzt ein Karyosom. Da der Teilungsapparat (Centriol) im Karyosom enthalten ist, kann unter Umständen eine Teilung am Karyosom allein ablaufen, ohne daß der Kern in Mitleidenschaft gezogen wird. So vermehrt sich im Kern das Karyosom singulatim durch zahlreiche Zweiteilungen. Später zerfällt die Kernmembran, die zahlreichen (Sekundär-)Karyosome des jetzt polyenergid gewordenen Kernes werden frei und bilden sich im Plasma jeder zu einem Sekundärkern um. Die Sekundärkaryosome können auch durch die Kernmembran in das Plasma auswandern (vgl. Fig. 40, S. 69), wodurch das Bild der Abgabe generativer Chromidien vorgetäuscht wird usw. Im speziellen Teil finden sich bei den Heliozoen, Foraminiferen, Radiolarien, Mastigamöben, Trichonymphiden u. a. genug Beispiele zur Veranschaulichung dieser Verhältnisse. Auch in dem Fortpflanzungszyklus von Coccidien, Hämosporidien, Gregarinen, Entamoeba u. a. kommen an gewissen Stellen multiple Kernteilungen vor, die sich unter den gegebenen Annahmen erklären lassen. Doch ist die ganze Lehre von den polyenergiden Kernen vorläufig noch problematisch.

Ist die Kernvermehrung erfolgt, so schließt sich die Teilung des Plasmas früher oder später an. Bei Protozoen ohne konstante Eigenform genügt die einfache Durchschnürung des Plasmas zwischen den beiden Tochterkernen, um den Vermehrungsvorgang abzuschließen.

Bei Protozoen mit irgendwelchen dauernd vorhandenen Differenzierungen dagegen liegen die Verhältnisse komplizierter. Nach der Bewegungsrichtung und, meist mit ihr zusammenfallend, auch nach

*) Die bisher besprochenen bläschenförmigen Kerne mit einem Karyosom resp. Binnenkörper, welche sich nur durch 2-Teilung vermehren, sind monoenergid.

der Körpergestalt, läßt sich eine Längsachse des Körpers von der senkrecht zu ihr orientierten Querachse unterscheiden*). Geht die Ebene der Durchschnürung durch die Längsachse oder parallel zu derselben, so liegt eine Längsteilung vor; eine solche ist für die Flagellaten charakteristisch; liegt dagegen die Querachse in der Durchschnürungsebene, so spricht man von Querteilung, wie sie sämtliche Ciliaten aufweisen. Die etwa vorhandenen Organellen, Cytostome, Geißeln, undulierende Membranen, Cilien, Cirren, Membranulen, kontraktile Vakuolen etc. werden entweder von einem Tochtertier unverändert fortbenützt, vom anderen neugebildet, oder in selteneren Fällen durchgeteilt. Häufig werden sie auch eingeschmolzen oder abgeworfen und jedes der zwei Tochtertiere bildet das Organell neu. Bei der Teilung mancher Foraminiferen mit einkammeriger, einseitig offener Schale fließt das Plasma zur Hälfte aus der Schale heraus, und die ausgeflossene Hälfte bildet eine neue Schale (sog. Knospungsteilung).

Ist ein Tochtertier kleiner als das andere, so nennt man den Vermehrungsvorgang Knospung, das große Tochtertier Muttertier, das kleine Knospe. Besonders bei Suctorien, doch auch bei gewissen Ciliaten, ferner bei Cystoflagellaten u. a. kommt Knospung vor; die Details sind im speziellen Teil bei den genannten Gruppen gegeben. Multiple Knospung, d. h. gleichzeitige Abspaltung zahlreicher Knospen, ist z. B. bei Suctorien häufig. Das Muttertier bleibt in der Regel auch nach Abschnürung der Knospen lebensfähig.

Bei der multiplen Teilung dagegen wird entweder das ganze Muttertier völlig aufgebraucht, oder es bleibt ein lebensunfähiger Rest von Plasma, selten mit wenigen, nicht mit verwendeten Kernen zurück, der sog. Restkörper, wie er bei Sporozoen der verschiedensten Gruppen und auf den verschiedensten Stadien des Zeugungskreises (siehe unten) angetroffen wird. Multiple Teilungen finden sich ferner besonders bei manchen Amöben, Foraminiferen, Radiolarien und Flagellaten. Sehr verschiedene Bilder ergeben sich, indem erstens die Kernvermehrung durch zahlreiche aufeinanderfolgende Zweiteilungen oder aber nach irgendeinem der oben beschriebenen Modi der multiplen Kernteilung erfolgen kann, ferner indem die Teilungsfiguren ein sehr verschiedenes Aussehen haben, je nachdem Restkörper gebildet werden oder nicht, die Teilstücke radiär an der Peripherie oder in anderer Anordnung gebildet werden etc. Auch die Schicksale der Teilprodukte sind sehr verschieden. Sehr oft sind sie beweglich, vermittels Geißeln oder nach Art der Gregarinen (S. 95), speziell bei solchen Arten, welche selbst sich gar nicht (viele Sporozoen) oder nur langsam bewegen können (Amöben [?], Foraminiferen, Radiolarien etc.). Die geißeltragenden Teilsprößlinge werden gewöhnlich als Schwärmer bezeichnet; je nach ihren weiteren Aufgaben lassen sie sich als vegetative Schwärmer und als Gameten unterscheiden.

Wie schon oben gesagt, wird die Fortpflanzung der Protozoen ausschließlich durch Teilungen bewirkt, welche entweder stets nach einem oder abwechselnd nach mehreren der hier beschriebenen Typen

---

*) Sämtliche Flagellatenabbildungen z. B. sind im speziellen Teil so orientiert, daß die Querachse in der Zeilenrichtung, die Längsachse senkrecht zur Zeilenrichtung, das Vorderende oben liegt.

verlaufen. Doch geht wohl bei keinem Protozoon die Vermehrung ohne Pausen bis ins Unendliche fort; man darf annehmen, daß bei sämtlichen Protozoen zu gewissen Zeiten eine eingeschobene **Befruchtung** die Vermehrungsperiode unterbricht. Der Zeitpunkt, an welchem die Befruchtung eintritt, ist wohl in erster Linie von inneren Faktoren abhängig, immerhin aber auch durch Aenderungen des Milieus innerhalb gewisser Grenzen verschiebbar.

Bei den Protozoen sind zwei Formen der Befruchtung zu unterscheiden, die einfache Befruchtung (Kopulation) und die gekreuzte oder Doppelbefruchtung (Konjugation). Die erstere ist verwirklicht bei den Plasmodromen, d. h. den Rhizopoden, Mastigophoren und Sporozoen, die zweite ist für die Ciliophoren charakteristisch.

Unter Kopulation verstehen wir die totale und dauernde Vereinigung zweier Individuen, welche Gameten genannt werden. Dieselben verschmelzen sowohl ihr Plasma als auch ihre Kerne.

Die Gameten der vielzelligen Organismen besitzen stets nur die Hälfte derjenigen Chromosomenanzahl, welche für die Körperzellen (Soma) des betreffenden Tieres charakteristisch ist. — Besäßen sie die gleiche Anzahl, so würde bei der Befruchtung ein Organismus mit der doppelten Chromosomenanzahl entstehen, in der zweiten Generation ein solcher mit der 4-fachen und so fort. Nun sind aber bei den vielzelligen Organismen in die Reihe derjenigen Teilungen, welche zur Bildung der Geschlechtszellen (Gameten) führen, zwei Teilungen besonderer Art, die sog. Reduktionsteilungen, eingeschaltet. Bei einer derselben werden die Chromosome nicht längsgespalten, sondern gehen ungeteilt an die Spindelpole, so daß die Tochterzellen nur die Hälfte derjenigen Chromosome führen, welche der Elter besaß. — Bei den Tieren bezeichnet man die Chromosomenanzahl der Zellen des Tieres als die Normalzahl; die halbe Normalzahl, wie sie sich infolge der beschriebenen Reduktionsteilungen, welche ja stets vor der Gametenbildung liegen, in den Gameten findet, heißt die reduzierte Chromosomenanzahl. — Die Kopulation ist also die Vereinigung zweier Gameten mit reduzierter Chromosomenanzahl. Aus der Kopulation geht mithin ein Individuum hervor, das die Normalzahl der Chromosome besitzt. So wird die Konstanz der Chromosomenanzahl, wie bei der Teilung (S. 17), so auch bei der Befruchtung gewahrt. — Doch damit ist die Bedeutung der Reduktionsteilungen noch nicht erschöpft. Denken wir uns die Erbeinheiten in den verschiedenen Chromosomen lokalisiert (S. 17), so lassen sich — unter Heranziehung der gut gestützten Auffassung von einem paarweisen Aneinanderlegen gleichwertiger väterlicher und mütterlicher Chromosome unmittelbar vor den Reduktionsteilungen (sog. Konjugation väterlicher und mütterlicher Chromosome) — aus dem oben geschilderten Verhalten der Chromosome in den Reifeteilungen alle die Vererbungstatsachen ableiten und verstehen, welche besonders in den letzten Jahren im Anschluß an MENDELS Entdeckungen bekannt geworden sind. — Die Bedeutung der Reduktionsteilungen ist also eine doppelte: sie setzen die Anzahl der Chromosome des Gameten auf die Hälfte der für den Elter charakteristischen Anzahl herab und bedingen, daß bei der Befruchtung das entstehende Individuum für jedes Elementarmerkmal 2 Erbeinheiten erhält, deren eine von dem einen, deren andere von dem anderen Elter stammt. — Die Reduktionsteilungen finden sich in gleicher Weise sowohl bei Tieren als bei Pflanzen: nur der Zeitpunkt, an welchem die Reduktion stattfindet, ist bei den Pflanzen ein anderer als bei den Tieren*).

---

*) Bei den Pflanzen finden, innerhalb der Periode von einer Befruchtung bis zur anderen, sowohl vor als auch nach der Reduktionsteilung Zellteilungen statt. Die Zellen mit reduzierter (haploider) Chromosomenanzahl sind zu vegetativem Leben befähigt (haploide Generation); sie teilen sich stets mehrmals, bis sie endlich die Gameten liefern, aus deren Vereinigung wiederum Zellen mit normaler (diploider) Chromosomenanzahl entstehen (diploide Generation). Bei den Tieren liegen die Reduktionsteilungen unmittelbar vor der Befruchtung. Die letzten zwei Teilungen, welche aus einer Gametenmutterzelle 4 Gameten entstehen lassen, bewirken die Reduktion. Die reduzierten Zellen (Gameten) teilen sich nicht mehr; sie gehen zugrunde, wenn sie nicht kopu-

Als Reifungserscheinungen der Gameten bezeichnet man die Vorgänge, welche zur Ausbildung der typischen Gametenorganisation führen, speziell die Reduktionsteilungen.

Nur in sehr wenigen Fällen sind bisher bei Plasmodromen zweifellos echte Reduktionsteilungen nachgewiesen. Als Beispiel sei auf Monocystis rostrata verwiesen (S. 99, 100, Fig. 62), wo in einer der letzten gametenbildenden Kernteilungen aus einem 8 Chromosomen führenden Kern 2 vierchromosomige Gametenkerne entstehen, indem ganze Chromosome auf die Tochterzellen verteilt werden.

In vielen Fällen erinnern die zwei Teilungen, welche die Reihe der gametenbildenden Teilungen abschließen, äußerlich außerordentlich an die Reduktionsteilungen der Metazoen, indem entweder, wie in der Spermatogenese der letzteren, aus einer Zelle 4 gleichgroße, kleine Gameten entstehen, oder, wie bei der Eireifung der Metazoen, ein großer Gamet und 2 sehr kleine Richtungskörper gebildet werden, indem sich zweimal mit dem einen Teilprodukt des Kernes ein wenig Plasma abschnürt und zugrunde geht. Der erste Richtungskörper kann sich nochmals teilen, so daß dann auch hier vier Teilprodukte vorliegen, von denen aber nur eines sich weiter entwickelt. Die Plasmaabschnürung kann auch unterbleiben; drei Teilprodukte des Kernes werden dann im Plasma des Gameten resorbiert. — Häufig ließ sich bei diesen zwei Teilungen nicht feststellen, ob überhaupt individualisierte Chromosome vorkommen und wie sie sich verhalten, resp. es wurde ein von dem für Metazoen beschriebenen Modus der Verteilung ganzer Chromosomen und der dadurch bedingten Zahlenreduktion abweichendes Verhalten festgestellt. Trotzdem nennt man diese Teilungen gewöhnlich Reduktionsteilungen. Derartige Richtungskörperbildung ist bekannt für Aktinophrys (Fig. 33), Aktinosphaerium (S. 63), Bodo lacertae (S. 41), Plasmodium vivax (S. 92), Volvox (S. 51) u. a. — Die Entstehung von vier gleich großen, im Vergleich zum vegetativen Tier kleinen Gameten durch zwei rasch aufeinanderfolgende Teilungen wurde z. B. bei Polystomella (S. 66), Adelea, Haemogregarina (S. 84, Fig. 49) erwiesen.

Dagegen hat man kein Recht, gewisse Vorgänge in reifenden Geschlechtszellen, die einfach eine Massenveränderung der färbbaren Substanz im Kerne bewirken, indem dieselbe, ohne irgendwelche Beziehungen zu Teilungen und ohne Chromosomenbildung etc., teilweise ins Plasma ausgestoßen wird, als Reduktionsvorgänge zu bezeichnen. Hierher gehört u. a. das Ausstoßen von Binnenkörpern resp. Karysomen aus dem Kern (vgl. z. B. S. 79 im Petitdruck).

Die Gestalt der Gameten zeigt große Mannigfaltigkeit. Kopulieren die normalen Tiere ohne weitere erkennbare Veränderungen,

---

lieren. Während bei Pflanzen die haploide und die diploide Generation manchmal gleichberechtigt nebeneinanderstehen, immer jedenfalls zum mindesten aus mehr als einer Zellgeneration sich zusammensetzen, ist bei den Tieren der ausgebildete Gamet, d. h. eine einzige zu vegetativer Vermehrung nicht befähigte Zelle, das einzige mit der haploiden Generation der Pflanzen vergleichbare. — Obgleich also in der verschieden starken Ausbildung der haploiden Generation ein ausgesprochener Unterschied zwischen Tieren und Pflanzen vorliegt, läßt auch er sich, wenigstens vorläufig, nicht als Kriterium der Zugehörigkeit eines einzelligen Lebewesens zu einem der beiden Reiche verwerten; denn es liegt noch viel zu wenig Beobachtungsmaterial vor. Vermutlich gibt es auch hier keine scharfen Grenzen, sondern Uebergänge.

außer etwa, daß sie ein wenig kleiner werden, indem vor der Kopulation einige Körperteilungen in relativ kurzen Intervallen aufeinanderfolgen, so spricht man von Hologameten. Wenn dagegen das vegetative Tier sich oft und schnell hintereinander zweiteilt, ohne daß überhaupt zwischendurch ein Wachstum stattfände, resp. wenn es sich multipel teilt, so entstehen zahlreiche Gameten, die bedeutend kleiner sind als das Muttertier; sie heißen Merogameten.

Gleich große Gameten, die sich äußerlich nicht unterscheiden, heißen Isogameten, ihre Kopulation Isogamie; Isomerogameten, d. h. gleich große Merogameten, sind manchmal von den vegetativen Schwärmern nur zu unterscheiden, indem man ihre Kopulation beobachtet. — Andere Arten aus fast sämtlichen Protozoengruppen bilden gleichzeitig zwei ungleich aussehende Typen von Gameten (Anisogameten); es kopulieren stets nur zwei verschiedenen Typen angehörige Gameten miteinander (Anisogamie). Sie unterscheiden sich in der Größe, der Beweglichkeit und anderen Merkmalen; der Grad der Verschiedenheit kann sehr schwach sein. Zieht man viele Arten zum Vergleich heran, so gelingt es, eine kontinuierliche Reihe aufzustellen, die bis zu dem extremsten Fall der Gametendifferenzierung führt; die größeren Gameten (Makrogameten) sind bewegungslos und reich an Reservestoffen; der kleine bewegliche Mikrogamet, häufig mit Geißeln ausgerüstet, muß den Makrogameten aufsuchen. Die Kopulation von Mikro- und Makrogamet heißt Oogamie; die Analogie mit männlichen und weiblichen Gameten der Metazoen ist augenscheinlich. So redet man auch bei Protozoen häufig von männlichen und weiblichen Gameten, und nennt sogar die Tiere, je nachdem sie Mikro- und Makrogameten ausbilden werden — sie unterscheiden sich manchmal schon ziemlich lange vor dem Beginn der Gametenbildung (vgl. z. B. Cyclospora karyolytica S. 76, 77) — männlich und weiblich. Oft ist dieser Sprachgebrauch auch auf Fälle übertragen worden, wo zwar ein Dimorphismus oder Trimorphismus der vegetativen Formen vorliegt, aber ohne daß man bestimmt wüßte, ob er tatsächlich mit geschlechtlichen Vorgängen in der Beziehung steht, welche die Bezeichnung der verschiedenen Typen als männlich, weiblich und „indifferent“ voraussetzt (vgl. besonders Trypanosomidae).

Bei der Kopulation legen sich die Gameten aneinander, resp. der Mikrogamet dringt in den Makrogameten ein. Die beiden Zellen verschmelzen miteinander zur Zygote; die beiden Kerne nähern sich und verschmelzen unter mannigfaltigen Erscheinungen ebenfalls zum Synkaryon. Lebt ausnahmsweise ein Makrogamet ohne Befruchtung fort, indem er sich durch Teilungen fortpflanzt etc., so spricht man von Parthenogenese. Das bekannteste Beispiel ist der Makrogamet des Plasmodium, welcher nach SCHAUDINN Malariarezidive verursacht.

Die beiden Gameten stammen in der Regel von zwei verschiedenen Tieren ab (Kopulation im engeren Sinne). Es ist vielfach nachgewiesen, daß Gameten desselben Tieres nicht kopulieren. — In selteneren Fällen kopulieren Gameten desselben Tieres, die nur vermittels weniger (1 bis etwa 3) Teilungen von derselben Zelle abstammen und somit Geschwisterzellen ersten oder zweiten Grades usw. sind. Eine solche Kopulation heißt Pädogamie. Sie ist z. B.

für Aktinosphaerium Eichhorni, wo Geschwisterzellen ersten Grades (sog. Sekundärcysten) miteinander verschmelzen, auf S. 63 beschrieben und abgebildet. — Bei manchen Protozoen unterbleiben die gametenbildenden Plasmateilungen. Der Kern teilt sich in zwei, die Tochterkerne werden wohl gewöhnlich reduziert. Die beiden reduzierten Kerne sind als Gametenkerne zu betrachten. Bei Entamoeba tritt sogar zeitweilig noch eine Lücke im Plasma auf, die später wieder verschwindet, als letzte Andeutung einer Teilung in zwei selbständige Gameten. Die beiden reduzierten Kerne verschmelzen miteinander (Autogamie). Speziell bei Entamoeba liegen dabei etwas modifizierte Verhältnisse vor, die zu der Doppelbefruchtung überleiten (vgl. S. 57 und 136f.).

Bei den Ciliophoren ist die gekreuzte oder Doppelbefruchtung die Regel. Sie wird als Konjugation bezeichnet. Die beiden konjugierenden Tiere vereinigen sich nicht dauernd, sondern nur vorübergehend und tauschen wechselseitig Kernbestandteile aus. Nur der sog. Mikronucleus oder Geschlechtskern nimmt Anteil an der Befruchtung, der somatische Makronucleus degeneriert.

Nachdem der Mikronucleus in 2 Reduktionsteilungen*) reduziert ist, teilt er sich in zwei Teile; der eine verbleibt als sog. stationärer Kern im Tier, der andere wandert als sog. Wanderkern in den anderen Konjuganten, um dort mit dessen stationärem Kern zu verschmelzen. Nachdem so in jedem der zwei Konjuganten der stationäre Kern mit dem von dem anderen Partner abstammenden Wanderkern verschmolzen ist, wird die Verbindung wieder gelöst; die beiden Tiere leben getrennt weiter und vermehren sich wie vor der Konjugation durch Teilung. Bei peritrichen Infusorien haben sich, wohl im Zusammenhang mit der festsitzenden Lebensweise, besondere Modifikationen des Konjugationsvorganges herausgebildet; sie sind auf S. 138, 139 dargestellt.

Wohl bei der Mehrzahl der Protozoen unterbricht die Befruchtung die Teilungsperiode scheinbar ohne Gesetzmäßigkeit an irgendeiner beliebigen Stelle. Die kopulierenden Tiere (Hologameten) unterscheiden sich äußerlich nicht von vegetativen; denn vor der Befruchtung sind keine spezifischen gametenbildenden Teilungen eingeschoben. Ebenso folgen auch auf die Befruchtung Teilungen desselben Charakters; die Befruchtung alteriert den Fortpflanzungsmodus in keiner Weise; Stadien und Teilungen sind nach und vor der Befruchtung die gleichen. — In anderen Fällen haben sich, z. B. infolge parasitischer Lebensweise, besondere Verhältnisse herausgebildet. Der Befruchtung gehen spezifische Teilungen voraus, durch welche Merogameten entstehen, die von der Gestalt der Eltern erheblich abweichen und untereinander äußerlich gleich oder ungleich sein können. Eventuell sind zwei — oder bisweilen auch nur eine (?) — dieser Teilungen mit Reduktionserscheinungen verknüpft (vgl. S. 21, 22). So wird der sog. Makrogametocyt durch die Reduktionsteilungen seines Kerns resp. durch die Abschnürung von Richtungskörpern, zum Makrogameten; der Mikrogametocyt läßt entweder durch zwei (Reduktions-?)Teilungen 4 Mikrogameten entstehen oder bildet deren viele durch multiple Teilung. Isomerogameten entstehen durch

*) Chromosomenreduktion wurde für Carchesium polypinum, Didinium nasutum, Opercularia u. a. von Popoff (1908), Prandtl (1906), Enriquez (1907) nachgewiesen.

multiple Teilung resp. durch viele rasch aufeinanderfolgende Zweiteilungen eines sog. Gametocyten oder Gamonten. Diese beiden Ausdrücke können auch allgemeiner zur Bezeichnung sämtlicher Zellen angewendet werden, welche Gameten aus sich hervorgehen lassen, ohne daß man damit eine Angabe über die Beschaffenheit der Gameten machen will.

Manchmal bezeichnet man die spezifischen gametenbildenden Teilungen als Gamogonie.

Endlich kommt es vor, daß nicht nur die vor der Befruchtung erfolgenden gametenbildenden Teilungen, sondern auch die den gametenbildenden vorangehenden Teilungen des vegetativen Tieres sowie die auf die Befruchtung folgenden Teilungen der Zygote von besonderer Art sind und nach verschiedenem Typus ablaufen, so daß das Aussehen der Stadien und der Modus der Fortpflanzung vor und nach der Befruchtung verschieden sind. Man unterscheidet die vor der Befruchtung liegenden Teilungen als progame Fortpflanzung von den auf die Befruchtung folgenden (metagame Fortpflanzung). In all den Fällen, wo verschiedene Modi der Fortpflanzung in regelmäßiger Weise miteinander abwechseln, so daß man progame und metagame Stadien und Fortpflanzung unterscheiden kann, spricht man von einem Generationswechsel. Häufig wird der Generationswechsel eines Tieres dargestellt, indem man die Abbildungen der im Leben aufeinanderfolgenden Stadien in der richtigen Reihenfolge in der Form eines Kreises nebeneinanderreiht; so schließt dann das erste Stadium des Zyklus wieder an das letzte an, und der Zyklus beginnt von neuem (sog. „Zeugungskreis“).

Der ziemlich verbreitete Gebrauch, die metagamen Teilungen als „geschlechtliche Fortpflanzung“ zu bezeichnen, die von der Befruchtung eingeleitet wird, ist unzweckmäßig. Weit verbreitet sind die von Schaudinn eingeführten Ausdrücke Schizogonie für progame, Sporogonie für metagame Fortpflanzung. Ueber die spezielle Bedeutung derselben bei den ausschließlich parasitisch lebenden Sporozoen, auf welche diese Ausdrücke vorzugsweise angewandt werden, ist auf S. 73 Näheres ausgeführt.

Spezieller Teil.

Der Stamm der Protozoen läßt sich, im Hinblick auf die systematisch wichtigsten Charakteristika, nämlich den Modus der Bewegung, die Kernverhältnisse und die Fortpflanzung, in zwei Unterstämme zerlegen:

1. Unterstamm: **Plasmodroma:**

Protozoen, die sich entweder mit Hilfe von Geißeln oder Pseudopodien bewegen oder überhaupt keine gesonderten äußeren Bewegungsorganellen besitzen. — Ein oder mehrere meist bläschenförmige Kerne, die niemals als Haupt- und Nebenkern differenziert sind. — Die Befruchtung ist stets eine Kopulation, d. h. eine dauernde Verschmelzung zweier Gameten, welche gleich (Isogamie) oder ungleich sein können (Anisogamie) und die gewöhnlich nur entfernt miteinander verwandt (Kopulation im engeren Sinne), seltener (Pädogamie) Geschwistertiere sind, entstanden durch Teilung desselben Eltertieres resp. Groß- und Urgroßeltertieres. In manchen Fällen kommt es bei der Gametenbildung überhaupt zu keiner Zellteilung mehr; es kopulieren zwei reduzierte Kerne eines und desselben Individuums (Autogamie). — Für eine große Reihe von Formen ist Generationswechsel nachgewiesen worden: der Modus der Fortpflanzung und die Morphologie der Stadien sind in vielen Fällen vor und nach der Befruchtung verschieden (progame, metagame Fortpflanzung).

Die Klassen der Plasmodromen unterscheiden sich in folgenden Merkmalen:

Die vegetativen Stadien besitzen

1. Geißeln: 1. Klasse: Mastigophora.
2. Pseudopodien: 2. Klasse: Rhizopoda.
3. Entweder gar keine Bewegungsorganellen oder Pseudopodien. Stets parasitisch. Metagame Vermehrung durch Sporen, gewöhnlich zahlreiche, meist beschalte Fortpflanzungskörper: 3. Klasse: Sporozoa.

2. Unterstamm: **Ciliophora:**

Protozoen, die sich dauernd oder nur auf frühen Stadien vermittels Cilien fortbewegen. — Fast stets deutliche Sonderung von massigen Hauptkernen und bläschenförmigen Nebenkernen. — Die Befruchtung ist isogame oder anisogame Konjugation. —

Generationswechsel fehlt: Vor und nach der Konjugation herrscht derselbe Modus der Fortpflanzung, nämlich einfache Teilung oder Knospung*).

Zu den Ciliophora gehören folgende Klassen:

1. Cilien dauernd vorhanden. Nahrungsaufnahme fast stets durch Cystostome, selten auf osmotischem Weg: 4. Klasse: Ciliata.
2. Cilien nur bei Jugendstadien vorhanden. Nahrungsaufnahme durch sogenannte Saugröhrchen: 5. Klasse: Suctoria.

Den Anforderungen, welche an ein natürliches System des Stammes zu stellen wären, entspricht die gegebene Klassifikation noch nicht. Es sind bereits zahlreiche Versuche zur Verbesserung des Systems gemacht worden. HARTMANN hat neuerdings (1911) in der ersten Lieferung von PROWAZEKS Handbuch der pathogenen Protozoen die von ihm vertretenen Modifikationen zusammengestellt. Er erhebt die beiden SCHAUDINNschen Unterklassen der Sporozoa zu selbständigen Klassen; für die erste, vermutlich von flagellatenartigen Vorfahren abzuleitende Klasse der Telosporidia behält er den alten Namen bei; die von den Rhizopoden abzuleitenden Neosporidia bezeichnet er als Cnidosporidia, indem er die auch hier (S. 106) geäußerten Bedenken gegen die Bezeichnung als Neosporidia ausspricht und für sämtliche hierhergerechneten Formen, auch die Mikrosporidien [vgl. S. 107, Anm. 1, S. 120 (SCHUBERG 1910)] und die Sarkosporidien [vgl. S. 129 und Fig. 87 (TEICHMANN 1911)] den Besitz von Polkapseln als erwiesen ansieht. Den Beziehungen zwischen Flagellaten und Hämosporidien gibt er dadurch Ausdruck, daß er die blutparasitierenden, sowie einige freilebende Flagellaten mit den Hämosporidien und den hier im Anhang zu den Coccidien aufgeführten Formen (außer den Hämogregarinen, die den Coccidien zugehören), wegen des Besitzes des Blepharoplasten in einer Flagellatenordnung, den Binucleata, vereinigt. Auch für die übrigen Flagellaten hat HARTMANN neue Vorschläge zur Systematik gemacht (vgl. S. 31 im Petitdruck). Doch sind diese Fragen noch im vollen Fluß. Unserer Darstellung liegt das in DOFLEINS Lehrbuch der Protozoenkunde, 3. Auflage, 1911 gegebene System zugrunde; doch sind die Abweichungen gegenüber den anderen Systemen, soweit der Raum es gestattete, tunlichst berücksichtigt worden.

Stamm: **Protozoa.**

1. Unterstamm: **Plasmodroma** DOFLEIN.

1. Klasse: Mastigophora DIESING.

Plasmodrome Protozoen, welche sich während des größten Teiles ihres Lebens mit einer oder mehreren Geißeln fortbewegen. Im Leben erscheinen die Geißeln homogen. In fixiertem Zustand kann man gewöhnlich ihre Zusammensetzung aus einer oder mehreren elastischen Fibrillen und einer Ueberkleidung von Plasma erkennen. Die Kontraktilität ist eine Funktion des Protoplasmas, die elastische Fibrille wirkt als Antagonist. — Fast sämtliche Mastigophoren sind

*) Allein auf Opalina und einige ähnliche niedere Infusorien (Trachelocerca, Ichthyophthirius) ist diese Diagnose nicht anwendbar. Soweit wir bisher unterrichtet sind (NERESHEIMER, METCALF, BUSCHKIEL, LEBEDEW), sind diese Formen vielleicht als Mittelglieder zwischen Ciliophoren und Plasmodromen aufzufassen. Die agamen Stadien sind infusorienartig, doch lassen sie oft die Sonderung der Kerne in Haupt- und Nebenkerne vermissen; der Entwickelungskreis scheint im wesentlichen nach plasmodromem Typus zu verlaufen (vgl. S. 140).

einkernig*). Als agame Teilung herrscht die Längsteilung durchaus vor. Generationswechsel, Kopulation und Autogamie für verschiedene Formen bekannt, ebenso Bildung von Dauercysten. Pellicula fehlend (amöboide Formen) oder vorhanden; Metabolie nicht selten; auch ganz starre Formen kommen vor, welche Panzer und Hüllen aus Gallerte, celluloseartigen Substanzen usw. besitzen können. Koloniebildung nicht selten. Ernährung holozoisch, holophytisch, saprophytisch oder parasitisch.

Die Abgrenzung der Mastigophoren gegenüber den Pflanzen ist nicht logisch begründet, sondern von der Gewohnheit diktiert. Einzelne Gruppen (Phytoflagellaten, Dinoflagellaten u. a.) pflegen sowohl von Zoologen wie Botanikern behandelt zu werden. Gegenüber den Spirochäten und Bakterien ist im allgemeinen das Vorhandensein eines deutlich differenzierten Kernes**) das auffälligste Unterscheidungsmerkmal (vgl. auch S. 2). Zu den Rhizopoden scheinen die Rhizomastiginen überzuleiten.

Die Mastigophoren zerfallen in drei Unterklassen, von denen die zweite und dritte sehr scharf begrenzte natürliche Gruppen darstellen:

1. Unterklasse: Flagellata (Euflagellata) Cohn em. Bütschli.
2. Unterklasse: Dinoflagellata Bütschli.
3. Unterklasse: Cystoflagellata Haeckel.

1. Unterklasse: **Flagellata (Euflagellata)** Cohn em. Bütschli.

Die Unterklasse der Flagellaten ist die am wenigsten in sich geschlossene Gruppe der Mastigophoren; im einzelnen zeigen sich ungeheuer mannigfaltige Verschiedenheiten, was die Gestalt, Ernährung, Fortpflanzung u. a. angeht. — Gewöhnlich ist der Körper monaxon, selten zweiachsig oder bilateral symmetrisch, asymmetrisch oder spiralig. Eine deutliche Sonderung des Plasmas in Ekto- und Entoplasma wird meist vermißt. Der Körper ist entweder nackt und weitgehender Formänderungen durch Pseudopodienbildung fähig; oder er besitzt eine mehr oder weniger ausgebildete Hüllschicht (Pellicula, in einigen Fällen auch als Periplast bezeichnet), ja gelegentlich Panzer, Gehäuse, Schalen. Die Formen mit schwacher Pellicula, auch gehäusebildende, weisen oft weitgehende Metabolie auf. Der Kern ist stets bläschenförmig.

Hartmann unterscheidet 3 Typen des Kernbaues und der Kernteilung, die kurz mitgeteilt sein mögen:

---

*) Nach der Hartmannschen Auffassung von der Kernnatur des Blepharoplasts wären die blutparasitierenden Flagellaten sämtlich zweikernig, weshalb sie Hartmann zu den Binucleaten stellt. — Die Kerne von Lamblia, Hexamitusarten und ähnlichen Formen werden bald als hantelförmig oder hufeisenförmig beschrieben, bald werden zwei Kerne angegeben. Die letztere Deutung hat mehr Wahrscheinlichkeit. Auch Trepomonasarten sind gewöhnlich zweikernig (Bütschli, Dangeard, Alexeieff 1910/11).

**) Freilich sind neuerdings für eine Anzahl von Bakterien differenzierte Kerne angegeben worden. Andererseits lassen viele Protozoen auf gewissen Stadien einen festumschriebenen Kern vermissen (Zustand der Chromidialzelle; dieselbe führt an Stelle des Kernes eine Menge mehr oder weniger diffus verteilter Chromatinpartikel).

Typus 1: Einfaches Karyosom mit Kernsaftzone ohne Chromatinkörner, ohne Kernmembran oder mit einer solchen. Infolge zyklischer Veränderungen am Karyosom können vorübergehend Chromatinkörner in der peripheren Saftzone auftreten. Bei der Mitose werden sowohl die Chromosomenplatte als auch die verschieden stark ausgebildeten Polkappen ausschließlich aus Karyosommaterial gebildet.

Typus 2: Karyosomkerne mit dauerndem Außenkern. Das periphere Chromatin liefert bei der Mitose die sog. Chromosome; das kernartige Karyosom bildet eine wabig gebaute Spindel oder teilt sich hantelförmig.

Typus 3: Ebenfalls chromatisches Karyosom mit dauerndem Außenkern. Bei der Mitose wird das Karyosom völlig aufgelöst. Es entsteht eine achromatische Spindel sowie eine Aequatorialplatte mit distinkten Chromosomen; beide, Karyosom und Außenkern, scheinen an der Bildung der Chromosome beteiligt.

Die Geißeln lassen im Leben auffallende Strukturen kaum erkennen. Dagegen sind ihre Anzahl, Länge, Anordnung und ihre Insertionsverhältnisse sehr variabel; sie liefern die wichtigsten Merkmale zur Unterscheidung der Ordnungen, Gattungen usw.

Gewöhnlich finden sich eine oder wenige Geißeln am Vorderende des Tieres; sie gehen demnach bei der Bewegung voraus; über den Mechanismus der Flagellatenbewegung vgl. S. 10. Bei gewissen mehrgeißeligen Formen, wie Costia, Lamblia, sind sämtliche Geißeln beim Schwimmen nach hinten gerichtet. Bei einigen Trypanosomen u. a. ist beobachtet worden, daß sie sowohl vorwärts als rückwärts schwimmen können. Häufig ist eine der vorderen Geißeln besonders groß (Hauptgeißel), eine bis zwei danebenstehende außerordentlich klein (Nebengeißeln). Auch kommt es vor, daß neben vorne arbeitenden Geißeln weitere ansehnliche Geißeln vorkommen, die nach hinten gerichtet sind und steuerartig nachgeschleift werden (Schleppgeißeln). Bei manchen Formen wird eine Geißel, indem sie mit einer lateral ausgezogenen Region der Pellicula verschmilzt oder, von innen herausrückend, eine solche nach sich zieht, zum Randfaden einer undulierenden Membran.

Sind mehr als vier Geißeln vorhanden, so herrscht in Zahl, Anordnung und Funktion derselben die größte Mannigfaltigkeit.

Auch die Art und Weise der Befestigung der Geißel im Körper ist variabel. Wiederum sind mehrere (4) Typen der Insertion von Hartmann im Anschluß an Schaudinn und Prowazek aufgestellt worden.

1) Die Geißel entspringt vom Centriol im Karyosom des Kernes.

2) Die Geißel entspringt von einem Basalkorn*), das seinerseits durch eine Fibrille, den Rhizoplast, mit dem Centriol des Karyosoms in Verbindung steht.

3) Die Geißel entspringt von einem Basalkorn, das durch eine Fibrille, den Rhizoplasten, mit dem Blepharoplast [d. h. nach Hartmann, mit dem Karyosom des „Geißelkerns" oder Kinetokaryons] verbunden wird.

4) Die Geißel entspringt von einem Basalkorn; der Rhizoplast verbindet das Basalkorn mit einem zweiten Basalkorn im Innern des Plasmas.

Im Anschluß an Schaudinns Beobachtungen an Haemoproteus (1904) (Fig. 3) und einige neuere Befunde stellt Hartmann die Genese der Bewegungsapparate als Ablauf einer verschiedenen Anzahl heteropoler Mitosen des Karyosoms dar, nämlich einer beim ersten Typus, zweier beim zweiten Typus, dreier beim dritten Typus. Beim ersten Typ soll die Geißel als Centrodesmose einer einmaligen Teilung des Centriols entstehen. Im zweiten Fall

---

*) Wenn mehrere Geißeln nebeneinander inserieren, so besitzt jede ein Basalkorn. Liegen 2 solche Basalkörner nahe beieinander, so spricht man von einem Diplosom.

sind die Produkte der ersten Mitose des Centriols der Rhizoplast und das Basalkorn; dieses liefert wiederum durch eine zweite Mitose die Geißel. Beim dritten Typ [Schaudinn, Haemoproteus-Ookinet (Fig. 3)] entsteht durch die erste Mitose des Kerns der Blepharoplast und eine ihn mit dem Kern verbindende Fibrille, durch die zweite Mitose (des Blepharoplasten) entstehen Rhizoplast und Basalkorn, endlich liefert eine dritte Mitose (des Basalkorns) die Geißel, wie bei den anderen Typen auch. Nachträglich können die Fibrillen, welche die Teilungsprodukte (Basalkorn, Blepharoplast, Kern) miteinander verbinden, teilweise oder ganz eingeschmolzen werden. — Doch scheint der Vorgang durchaus nicht immer in der geschilderter Weise abzulaufen (vgl. S. 20). Die bisherigen Beobachtungen lassen ihn nur als eine wenig gesicherte hypothetische Fiktion erscheinen.

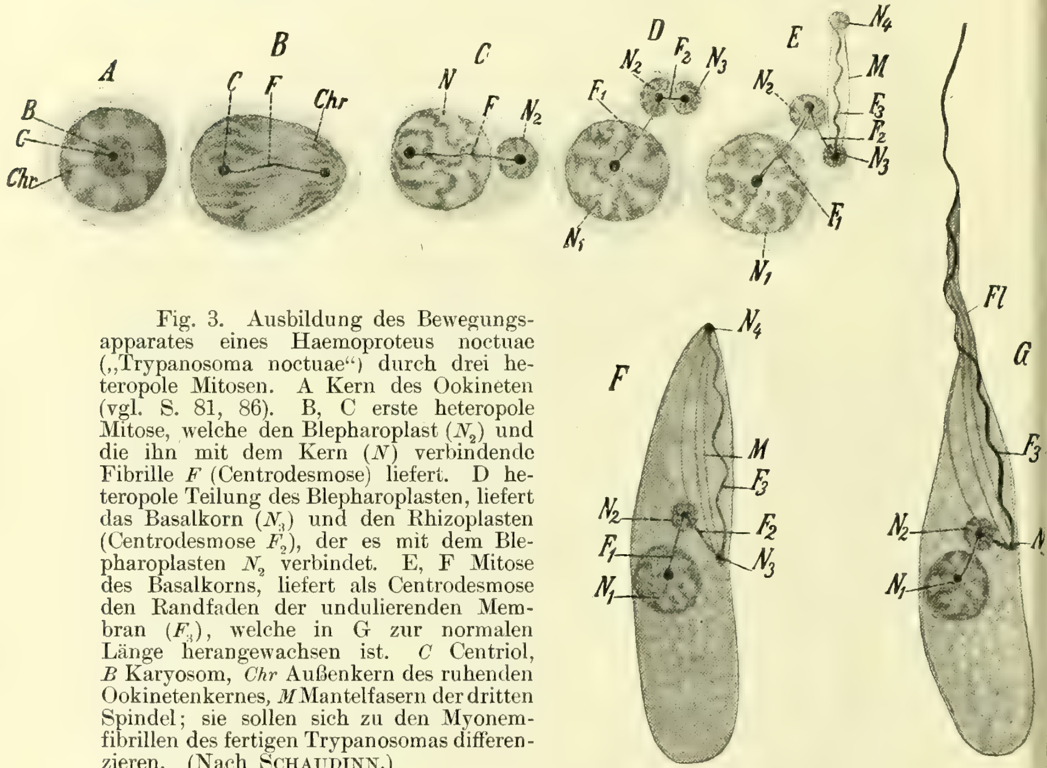


Fig. 3. Ausbildung des Bewegungsapparates eines Haemoproteus noctuae („Trypanosoma noctuae") durch drei heteropole Mitosen. A Kern des Ookineten (vgl. S. 81, 86). B, C erste heteropole Mitose, welche den Blepharoplast (N_2) und die ihn mit dem Kern (N) verbindende Fibrille F (Centrodesmose) liefert. D heteropole Teilung des Blepharoplasten, liefert das Basalkorn (N_3) und den Rhizoplasten (Centrodesmose F_2), der es mit dem Blepharoplasten N_2 verbindet. E, F Mitose des Basalkorns, liefert als Centrodesmose den Randfaden der undulierenden Membran (F_3), welche in G zur normalen Länge herangewachsen ist. *C* Centriol, *B* Karyosom, *Chr* Außenkern des ruhenden Ookinetenkernes, *M* Mantelfasern der dritten Spindel; sie sollen sich zu den Myonemfibrillen des fertigen Trypanosomas differenzieren. (Nach Schaudinn.)

Von gewissen holozoischen Formen kann die Nahrung, ähnlich wie bei Amöben, an einer beliebigen Körperstelle aufgenommen werden; aber schon bei einigen nackten Arten finden sich besondere, äußerlich nicht gekennzeichnete Stellen, auf welche die Nahrungsaufnahme beschränkt ist (Monaden, Choanaflagellaten, S. 14 und 40. Fig. 11). Bei Tieren mit fester Körperhülle ist stets eine Mundstelle präformiert, die häufig am Grund einer Mundgrube oder eines Schlundes liegt. — Die holophytischen Vertreter besitzen grüne, gelbe oder braune Chromatophoren. Viele Saprophyten und Parasiten ernähren sich auf osmotischem Weg.

Die agame Teilung kann in freilebendem Zustand, sowie in einer Vermehrungscyste erfolgen. Im ersteren Fall ist sie stets eine Längsteilung.

Bei vielen Formen ist Kopulation nachgewiesen worden. Entweder kopulieren die ganzen Individuen von nahezu normaler Größe (Hologameten), nachdem sie ihre Kerne reduziert haben. Die Zygote kann in einer Cyste (Kopulationscyste) eingeschlossen sein. In anderen Fällen geht der Kopulation die Bildung besonders differenzierter Gameten (Merogameten) voraus, welche sich im einen Falle meist nur durch ihre geringe Größe von den vegetativen Tieren unterscheiden und alle untereinander gleichgestaltet sind (Isomerogameten). In anderen Fällen kommt es zur Anisogamie, indem zwei Sorten von Gameten sich unterscheiden lassen, sogenannte Mikro- und Makrogameten resp. männliche und weibliche Gameten. Ein Mikrogamet kopuliert mit einem Makrogameten. Es finden sich die verschiedensten Grade von Anisogamie verwirklicht, von sehr wenig differenten Gameten bis zum extremsten Dimorphismus (sogenannte Oogamie), wo der Makrogamet wie ein Ei, der Mikrogamet wie ein Spermatozoon von Metazoen aussieht (Volvox u. a.). — Bei einigen Formen kommt auch Autogamie vor. — In einigen Fällen folgt auf die Befruchtung Schwärmerbildung, also eine andere Art der Vermehrung als vor der Befruchtung, wo nur vegetative Zweiteilungen stattfinden. In solchen Fällen liegt also Generationswechsel vor. — Endlich kann der Entwickelungskreis der Flagellaten noch durch Koloniebildung und durch Bildung von Ruhecysten kompliziert werden.

Die Systematik der Flagellaten (Klebs 1892, Blochmann 1895, Senn 1900) bediente sich hauptsächlich der Beschaffenheit und Anzahl, Insertionsstellen usw. der Geißeln, der Mundöffnung, der kontraktilen Vakuolen, der Reservestoffe und der Chromatophoren. — Neuerdings versucht Hartmann, mit Hilfe der oben besprochenen Modi der Geißelinsertion und des Kernbaues sowie der Mitose, das System zu verbessern. — Da diese Verhältnisse noch nicht in genügender Breite erforscht sind, wäre es kaum möglich, jetzt schon die Anordnung des Stoffes im vorgeschlagenen Sinn durchzuführen. — So behalten wir für diese Darstellung die alten fünf Ordnungen von Klebs (1892) und Blochmann (1895) bei:

1) Protomonadina,
2) Polymastigina,
3) Euglenoidina,
4) Chromomonadina,
5) Phytomonadina.

Senn (1900) stellte 7 Ordnungen auf. Hartmann fügt die Polymastigina den Protomonadinen an und stellt in den Binucleaten eine neue Ordnung auf, zu der er die Blutflagellaten und ihnen nahe verwandte freilebende Formen (z. B. Prowazekia) (hier auf die Protomonadinenfamilien der Trypanosomidae und Bodonidae verteilt) sowie die Hämosporidien und einen Teil der hier im Anhang an die Coccidien behandelten Formen zählt. Seine erste Ordnung sind die Rhizomastiginen. Er legt bei der Charakteristik der Ordnungen das Hauptgewicht auf den Typus der Geißelinsertion (S. 29/30) und den des Kernbaues (S. 29). Die Diagnosen seiner 6 Ordnungen lassen sich etwa so aussprechen: Den ersten Typus der Geißelinsertion weisen die Rhizomastiginen auf, den zweiten die Protomonadinen, zu welchen nach Hartmann u. a. auch die hier als Polymastiginen aufgeführten Formen gerechnet werden müssen, sowie die Phytomonadinen, den dritten die Binucleaten, den vierten die Chromomonadinen und Euglenoidinen. Für die Rhizomastiginen und Protomonadinen ist der erste Kerntypus, für die Euglenoidinen der zweite, für die Phytomonadinen der dritte Kerntypus charakteristisch, für die Binucleaten die Zweikernigkeit.

1. Ordnung: **Protomonadina** BLOCHMANN.

Kleine bis sehr kleine Formen mit ein bis drei Geißeln, die am Vorderende von Basalkörnern entspringen. Wenn mehrere Geißeln vorhanden sind, so können sie ungleich ausgebildet sein, indem eine bis zwei Nebengeißeln oder eine Schleppgeißel vorkommt. Bei parasitischen Formen ist eine undulierende Membran häufig. Pellicula gewöhnlich unansehnlich, gestattet häufig amöboide Beweglichkeit oder Metabolie. Eine lokalisierte Mundöffnung ist oft vorhanden, doch fehlt stets ein Schlund. Chromatophoren werden stets vermißt. Blepharoplaste sind bei vielen Formen vorhanden, aber nicht bei allen.

Die Familien lassen sich am übersichtlichsten nach der Morphologie der Geißeln gruppieren:

1. Eingeißelige (nur Herpetomonas besitzt wahrscheinlich zwei, aber einander sehr geänderte, durch eine zarte Lamelle verbundene Geißeln).

A. Geißel frei. Blepharoplast fehlt.

a) Ohne Kragen.

1. Cercomonadidae KENT em. BÜTSCHLI.

b) Mit Kragen.

3. Choanoflagellidae STEIN (Craspedomonadina).

B. Geißel oft als Randfaden einer undulierenden Membran ausgebildet; Blepharoplast; stets parasitisch.

2. Trypanosomidae.

2. Zweigeißelige (nur einige Monadinen [4] haben 3 Geißeln, nämlich eine Hauptgeißel und zwei Nebengeißeln).

A. Geißeln ungleich lang, mit verschiedener Funktion.

a) Hauptgeißel und 1—2 Nebengeißeln

4. Monadidae STEIN em. SENN.

b) Hauptgeißel und Schleppgeißel (letztere frei oder als Stiel oder als undulierende Membran ausgebildet)

5. Bodonidae BÜTSCHLI.

B. Geißeln gleich lang, mit gleicher Funktion

6. Amphimonadidae KENT em. BÜTSCHLI.

1. Familie: **Cercomonadidae** KENT em. BÜTSCHLI.

Kleine ovale bis längliche Formen mit einer freien Geißel. Starke Metabolie, besonders am Hinterende oft stark amöboid beweglich. Kontraktile Vakuole am Vorderende. Basalkorn und Rhizoplast vorhanden.

Gattung: **Cercomonas** DUJARDIN em. BÜTSCHLI.

Hinterende lang und schwanzartig ausgezogen, gestützt durch eine elastische Fibrille, welche vom Karyosom ausgehend den Körper durchzieht (Achsenfaden). Nach vorn verläuft in der Richtung des Achsenfadens vom Karyosom zum Basalkorn der Geißel der Rhizoplast (vgl. Fig. 4). Karyosomkern mit Kernmembran und nur vorübergehend deutlichem peripherem Chromatin im vorderen Körperdrittel gelegen.

Zweiteilung im freien Zustand, sowie Dauercystenbildung bekannt (HARTMANN & CHAGAS, 1910). Geschlechtliche Vorgänge un-

bekannt (DALLINGERS & DAYSDAYLES Angaben [1873] über Kopulation usw. können wohl kaum als beweisend angesehen werden).

SENN (1900) zog das Bestehen der Gattung in Zweifel; tatsächlich wurden einige zweigeißelige Formen früher hierhergerechnet, indem eine Schleppgeißel für einen Achsenstab gehalten wurde. Zweifellos zur Gattung gehören wohl die Cercomonas longicauda, welche MOROFF (1903) beschrieb, sowie Cercomonas crassicauda DUJARDIN und Cercomonas parva HARTMANN & CHAGAS (1910) (vgl. Fig. 4).

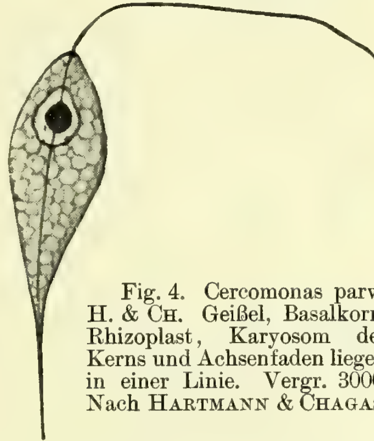


Fig. 4. Cercomonas parva H. & CH. Geißel, Basalkorn, Rhizoplast, Karyosom des Kerns und Achsenfaden liegen in einer Linie. Vergr. 3000. Nach HARTMANN & CHAGAS.

Häufig in fauligem Wasser und in Infusionen, teils wohl auch als gelegentliche Darmsaprophyten anzusprechen.

Früher wurden sehr zahlreiche Arten beschrieben, die echte Parasiten des Darmes (so C. intestinalis GUASTALLA, 1909), der Lunge und anderer Organe darstellen sollten. Doch wurde kaum jemals ihre sichere Zugehörigkeit zur Gattung Cercomonas nachgewiesen.

Gattung: **Oicomonas** KENT.

Sämtliche Merkmale der vorigen Gattung; nur ist das Hinterende oval und läßt den Schwanzanhang vermissen, da der Achsenfaden fehlt. — Besonders in fauligem Süßwasser. Mehrere Arten.

2. Familie: **Trypanosomidae** DOFLEIN.

Vermutlich von oicomonasähnlichen Formen abzuleitende parasitische Protomonadinen von länglicher Gestalt. Mundöffnung fehlt. Die stets in der Einzahl vorhandene Geißel (nur Herpetomonas ist zweigeißelig; über ihre Anordnung vgl. S. 36, 37) entspringt von einem Basalkorn. Es ist stets ein Blepharoplast vorhanden; wenn dieser hinten liegt, so kann die Geißel als Randfaden einer undulierenden Membran ausgebildet sein. Die Lage des Kerns und des Blepharoplasts sind variabel; sogar bei derselben Art kann, z. B. bei Kulturformen, der Blepharoplast verschoben (ROSENBUSCH 1910) oder völlig weggezüchtet werden (WERBITZKY 1909). Pellicula ziemlich fest. — Die Leptomonas- und Herpetomonasarten parasitieren gewöhnlich im Darm von Arthropoden, auch von Würmern, wenige Arten in Pflanzensäften (L. Davidi LAFONT). Bei Trypanosomen dagegen liegt fast stets Wirtswechsel vor (vgl. aber S. 38, Anmerkung). Gewisse Stadien leben ebenfalls in Därmen blutsaugender Arthropoden. Sie werden durch deren Stich auf Wirbeltiere übertragen, bei denen sie als freibewegliche Parasiten im Blutplasma angetroffen werden. Ueber wohl nur gelegentliches Eindringen der Trypanosomen in rote Blutkörperchen existieren nicht viele Angaben (HÖHNEL, CARINI, NISSLE). Nur Schizotrypanum und Endotrypanum leben normalerweise im roten Blutkörperchen.

Die agame Fortpflanzung erfolgt im Wirbeltierblut durch typische Längsteilung. Sie ist begleitet von einer angeblich mitotischen Teilung des Blepharoplasts (Fig. 5) (bisher bei Trypanosomiden angegeben für Trypanosoma equinum, equiperdum, lewisi durch Rosenbusch [1909]; ferner für Haemoproteus noctuae durch Schaudinn [1904] und Rosenbusch [1909] und für Prowazekia durch Hartmann & Chagas). Kühn & Schuckmann (1912) bestreiten die Blepharoplastmitose für Trypanosoma lewisi und brucei. Ob nach der Blepharoplastteilung sich die alte undulierende Membran ebenfalls teilt (stets von hinten nach vorn zu) oder ob vom Blepharoplast



Fig. 5. Trypanosoma equinum. Teilung des Blepharoplasts, man erkennt deutlich die beiden Tochterplatten. Vergr. ca. 2700. Nach Rosenbusch.

aus eine neue undulierende Membran gebildet wird, während die alte ungeteilt erhalten bleibt, ist noch kontrovers. Mitotische Kernteilung und Längsdurchschnürung des Plasmas schließen den Teilungsvorgang ab. Gewisse Endstadien der Teilung können Querteilung vortäuschen. — Bei starker Vermehrung (T. lewisi) kommen rosettenförmige multiple Teilungsfiguren vor, welche von den ähnlich aussehenden, durch Verklebung der Individuen entstandenen Agglomerationsresetten wohl zu unterscheiden sind.

Im Wirbeltierblut lassen sich häufig differente Typen derselben Trypanosomenart unterscheiden: solche mit stark ausgebildeten Bewegungsorganellen, großem Blepharoplast, reservestoffarmem Plasma, relativ kleinem Kern, von schlanker Gestalt (sog. männlicher Typus); ferner solche mit kurzer Geißel, schmaler undulierender Membran, kleinem Blepharoplast, großem Kern, reservestoffreichem Plasma, von plumper Form (sog. weiblicher Typus); endlich solche mit mittleren Eigenschaften (indifferenter Typus). — Da bei den Hämosporidien (vgl. S. 89) nun mit dem Wirtswechsel ein typischer Generationswechsel kombiniert ist, indem im Blut des Wirbeltieres bereits ähnliche, sicherlich geschlechtlich differenzierte Typen auftreten, worauf im Insektendarm eine extrem anisogame Kopulation von Merogameten erfolgt, so hat man versucht, ähnliche Verhältnisse auch bei Trypanosomen aufzufinden. Prowazek beschrieb für Tr. lewisi Kopulation von nicht sehr stark differenzierten Hologameten im Darm des Ueberträgers, der Rattenlaus. Die Zygote sei beweglich (sog. Ookinet) und bilde sich genau wie Schaudinns Hämoproteusookinet (Fig. 3, S. 30), indem sie durch drei heteropole Mitosen (vgl. S. 30) den Bewegungsapparat hervorbringe, zum Trypanosoma um. Baldrey bestätigte Prowazeks Beobachtungen (1909); beide Autoren geben an, daß Stadien, die sich als Kopulation von Hologameten deuten lassen, außerordentlich selten sind. — Doch zeigen Baldreys Versuche, daß eine infizierte Laus, außer in den ersten Tagen, wo die Trypanosomen auf mechanischem Wege übertragen werden, 13 Tage lang nach der Infektion die Trypanosomen nicht überträgt, daß dagegen vom 14. Tage ab die Laus von neuem deutliche Infektionen hervorzurufen vermag. Für die pathogenen Trypanosomen ist in gleicher Weise unter vielen anderen besonders durch Kleines & Tautes Versuche (1909—1911)

in einwandfreier Weise das gleiche bewiesen. Abgesehen von den ersten Tagen, in denen mechanische Uebertragung der noch lebenden agamen Trypanosomen stattfinden kann, muß jedesmal, von dem Tage der Infektion des Arthropoden ab gerechnet, eine bestimmte Zeit verstreichen (6—35 Tage bei den verschiedenen Formen), bis die Infektion des Wirbeltieres wieder möglich wird. Sicherlich wird also in dem Ueberträger, d. h. dem Arthropoden, ein Entwickelungsvorgang ablaufen, durch welchen das Insekt erneute Infektiosität gewinnt. Ueber das Wesen dieses Entwickelungsvorganges erlauben aber die bisher vorliegenden Untersuchungen der Stadien in den übertragenden Insekten noch kein definitives Urteil. Daß während der in Rede stehenden Zeit der Nichtinfektiosität des Arthropoden in dessen Darm eine Befruchtung stattfinde, so daß auch den Trypanosomen der bei den Hämosporidien mit dem Wirtswechsel parallel laufende Generationswechsel eigentümlich wäre, ist durch die so selten auftretenden, als Kopulation gedeuteten Stadien Prowazeks und Baldreys kaum bewiesen.

Bei Züchtung in Kulturen pflegen die Trypanosomen die verschiedensten Veränderungen durchzumachen (sogenannte Leptomonasformen, Crithidiaformen [vgl. S. 36]). Während im normalen Trypanosoma der Blepharoplast am Hinterende liegt, so daß der von einem Basalkorn nahe dem Blepharoplasten entspringende Randfaden der undulierenden Membran nach vorne dem Körper entlang läuft, um vorn als ein Stück freier Geißel zu endigen, kann der Blepharoplast unter Umständen (z. B. bei Kulturformen) vor den Kern rücken und die undulierende Membran verloren gehen, so daß leptomonasähnliche Stadien entstehen usw. Auch wenn man Trypanosomen auf fremde Wirte überträgt, resultieren Veränderungen. — So verlieren sämtliche morphologischen Merkmale, wie Größe, Gestalt, Lage von Kern und Blepharoplast, Vorhandensein des letzteren, der undulierenden Membran, Beschaffenheit des Plasmas usw. außerordentlich an Wert für die Identifizierung der Arten. — Ueber die genaue Begrenzung der Trypanosomenarten, Immunitätsreaktionen usw. wird in diesem Bande von anderer Seite ausführlich gehandelt.

Zu den Trypanosomiden gehören folgende Gattungen:

Leptomonas Kent em. Chatton & Alilaire,
Herpetomonas Kent s. str.,
Trypanosoma Gruby,
Schizotrypanum Chagas,
Endotrypanum Mesnil & Brimont,
Leishmania R. Ross.

Gattung: **Leptomonas** Kent em. Chatton & Alilaire.

Flagellaten mit einer freien Geißel, die in Insektendärmen parasitieren. Geißel nach vorn gerichtet. Gelegentlich vom Blepharoplast ausgehender Rhizoplast mit Basalkorn nachgewiesen, von welchem die Geißel entspringt. Lage des Blepharoplasts und damit auch der Geißel variabel. Es kann auch eine undulierende Membran gebildet werden. Geißellose Stadien („gregarinenähnliche Stadien"), mehr oder weniger abgerundet, sind mehrfach beschrieben worden (Léger 1903—1905, Berliner 1909, u. a.); sie werden häufig an Darmepithelzellen angeheftet gefunden (Fig. 6). Längs-

teilung. Der Blepharoplast scheint sich zuerst, lange vor dem Beginn der definitiven Teilung, zu verdoppeln. Uebertragung durch hartwandige Dauercysten, die mit dem Kot entleert werden (sog. Postflagellatenstadium). Vererbung durch Infektion der Ovarien angegeben (Flu 1908), für andere Formen bestritten (Patton 1908). Geschlechtliche Vorgänge bisher unbekannt.

Zahlreiche Arten, die früher in verschiedene Gattungen (Crithidia Léger) eingereiht wurden, welche aber alle schlecht definiert waren und gestrichen werden müssen. Manche der beschriebenen Arten sind vielleicht Trypanosomenstadien (sog. Leptomonasformen der Trypanosomen in Kulturen, vielleicht auch im Ueberträger).

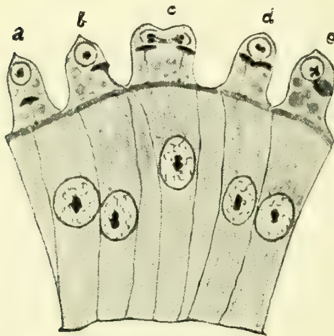


Fig. 6.



Fig. 7.

Fig. 6. Leptomonas campanulata Léger. Gregarinenähnliche Stadien am Darmepithel einer Larve von Chironomus plumosus L. *a*, *b* ruhende Stadien: Kern, Blepharoplast und Geißel deutlich, *e* Vorbereitung zur Teilung, *d* früheres, *c* späteres Teilungsstadium. Nach Léger.

Fig. 7. Leptomonas jaculum Léger, A Normalform, B Teilungsstadium: Blepharoplast, Rhizoplast, Basalkorn und Geißel haben sich schon verdoppelt. Vergr. 2800. Nach Berliner.

Von den vielen Arten greifen wir folgende heraus:

Leptomonas subulata Léger. Im Darm von Haematopota italica Meig. und Tabanus glaucopis Meig., Südfrankreich. Leptomonas algeriense Ed. et Et. Sergent. Plumpe Formen mit hinter dem Kern gelegenem Blepharoplast und kugeligen Ruhestadien. In Weibchen von Culex pipiens und Stegomyia fasciata. L. fasciculata Léger. Sehr kleine Form (3—8 μ lang) aus dem Anophelesdarm. Südfrankreich, Nordamerika. L. jaculum aus Nepa cinerea (Fig. 7).

Gattung: **Herpetomonas** Kent em. Prowazek.

Leptomonasähnliche parasitische Flagellaten aus Fliegendärmen. Die vorderständige Geißel*) läßt zwei, durch eine feine Lamelle verbundene Achsenfäden erkennen, so daß man also

*) Verschiedene Autoren, so besonders Patton (1908) und Wenyon (1910), (vgl. dazu Werner 1908, Berliner 1909) glauben, daß Verwechselungen mit Teilungsstadien vorliegen. Wenn diese Annahme richtig sein sollte, so wären nach Strickland (1911) u. a. die Herpetomonasarten der Gattung Leptomonas einzureihen.

von zwei Geißeln reden kann. Die Achsenfäden entspringen von einem Diplosom, das mit dem Blepharoplasten durch zwei stabförmige Rhizoplasten in Verbindung steht; von diesen wiederum zieht eine Stützfibrille (wohl ebenfalls doppelt) zum Hinterende, wo sie in einem weiteren Diplosom endigt. — Längsteilung in freiem Zustand (Fig. 8), unter ungünstigen Umständen auch im geißellosen „gregarinenähnlichen" Zustand (vgl. Leptomonas) beobachtet. Unter sehr schlechten Bedingungen werden sogenannte Schleimcysten gebildet, die der Uebertragung dienen. Die Kopulation (PROWAZEK 1904) ist sehr schwach anisogam und liefert ebenfalls Dauer-

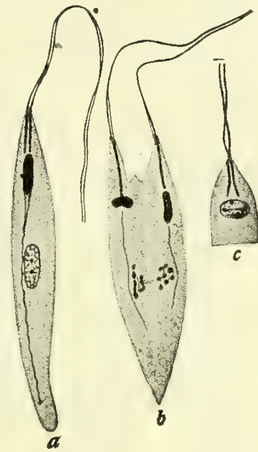


Fig. 8. Herpetomonas muscae domesticae BURNETT. a normales Tier, zeigt die Doppelnatur von Geißelfibrille, Rhizoplast und Achsenfaden; c Teilung des Blepharoplasten, b vorgerücktes Teilungsstadium. Nach PROWAZEK.

cysten. Vor der Kopulation soll eine Kategorie von Tieren die Blepharoplaste durch zwei Teilungen reduzieren; zwei der vier entstandenen Viertel verschmelzen autogam, der Kern degeneriert: „♂ Gameten", die sich multipel vermehren („Etheogenese"). Bei einer zweiten Kategorie sollen umgekehrt die Blepharoplaste degenerieren und zwei durch Reduktionsteilungen entstandene Kernviertel autogam verschmelzen: „♀ Gameten", die sich ebenfalls multipel vermehren („Parthenogenese"). Endlich gab PROWAZEK Ovarialinfektion, also direkte Vererbung der Parasiten an, so daß drei Uebertragungsmodi bestünden.

Herpetomonas muscae domesticae BURNETT; Herpetomonas sarkophagae PROWAZEK aus Sarkophaga haemorrhoidalis FALL, Rovigno (Fig. 8).

Gattung: **Trypanosoma** GRUBY.

Eingeißelige Formen von höchst wechselnder Gestalt, welche gewöhnlich unter Wirtswechsel einerseits frei im Blutplasma von Wirbeltieren aller Klassen, andererseits im Darm eines zu den Arthropoden oder Würmern gehörigen Ueberträgers parasitieren. Die Geißel ist stets bei der Mehrzahl der Stadien als Randfaden einer undulierenden Membran ausgebildet. Sie entspringt von einem Basalkorn, das durch eine Fibrille mit dem Blepharoplasten verbunden sein kann. Rückt derselbe bei Kulturformen nach vorn, so resultieren leptomonasähnliche Stadien ohne undulierende Membran, mit freier Geißel. Agame Fortpflanzung im Wirbeltierblut durch Längsteilung und durch multiple Teilung (Rosettenbildung). Vielleicht als geschlechtliche Formen (?) zu deutende Typen schon aus dem Wirbeltierblut bekannt; ob aber im Ueberträger Befruchtung stattfindet, ist noch nicht nachgewiesen (vgl. S. 34, 35).

Außerordentlich zahlreiche Arten, deren Abgrenzung teils schwer, teilweise unmöglich sein dürfte.

Trypanosomen aus Fischen: T. cobitis Mitrophanow im Schlammpeitzker, T. carassii in der Karausche, T. rajae Laveran & Mesnil aus Raja punctata etc. Ueberträger wohl stets Blutegel (Hemiclepsis marginata und Piscicola geometra für Süßwasserfische, Pontobdella muricata für Meeresfische). Aus Amphibien: T. rotatorium Mayer. Ueberträger unbekannt. Aus Reptilien (Eidechsen, Schildkröten, Krokodilen, Schlangen): T. damoniae Laveran & Mesnil aus Damonia Reevesi (Gray), Japan und China. Aus Vögeln: T. avium Danilewsky em. Laveran. Die von Schaudinn genau untersuchten Formen „Trypanosoma“ noctuae und „Trypanosoma“ Ziemanni aus dem Blute des Steinkauzes werden hier unter dem Namen Haemoproteus noctuae und Leukocytozoon Ziemanni im Anhang an die Coccidien behandelt werden. Aus Säugetieren: T. lewisi Kent aus der Ratte. Ueberträger sind Rattenläuse (Haematopinus spinulosus Burm.) und Rattenflöhe. T. Theileri Bruce, Repräsentant einer ganzen Gruppe wohl nicht pathogener Arten in Rindern. T. brucei Plimmer & Bradford, der Erreger der Nagana der Huftiere, übertragen durch Tsetsefliegen (Glossina morsitans Westw. und andere Glossinen). Leicht auf andere Säuger übertragbar. T. evansi, der Erreger der Surra (Pferde, Kamele, Elephanten, Büffel), ebenfalls leicht übertragbar. Ueberträger wohl Tabaniden, Stomoxysarten u. a. T. dimorphon, Erreger des Gambiafiebers der Pferde, T. equinum Voges (Fig. 5), das Mal de Caderas (Kreuzlähme) verursachend. T. equiperdum Doflein, Erreger der Beschälseuche, hauptsächlich beim Coitus übertragen*).

T. gambiense, Erreger des Trypanosomenfiebers und der Schlafkrankheit des Menschen, durch Glossina palpalis übertragen. T. rhodesiense, Ueberträger vielleicht Glossina morsitans (?).

Wegen der Beschreibungen und Abbildungen der hier angeführten wichtigsten Arten (auch der folgenden Gattungen Schizotrypanum, Endotrypanum, Leishmania) und anderer und überhaupt aller Einzelheiten (Ueberträger, Infektiosität etc.) verweisen wir auf die in diesem Bande enthaltenen Spezialaufsätze.

Gattung: **Schizotrypanum** Chagas.

Zeitweise endoglobuläre Stadien im Wirbeltierblut; daselbst niemals Längsteilungen. Schizogonie innerhalb von Zellen innerer Organe des Wirbeltieres.

Schizotrypanum Cruzi Chagas. Die Art ist ein menschlicher, besonders für Kinder pathogener Parasit. Im peripheren Blut des Wirbeltieres (auch Meerschweinchen, Affen, Katzen, Hunde u. a. wurden infiziert) finden sich am Anfang der Infektion kleine, geißellose, endoglobuläre Formen, die später in der Gestalt typischer Trypanosomen frei werden (Fig. 9). Im Wirbeltier wurden zwar häufig Kernteilungen, jedoch niemals Längsteilungen des Tieres selbst beobachtet. Dagegen findet in den Lungenkapillaren des Wirbeltieres Schizogonie statt (Bildung von je 8 Merozoiten). Diese Merozoiten dringen in die Erythrocyten ein. — Deutlicher

*) Hier kann also Uebertragung von einem Wirbeltier auf ein anderes ohne Mitwirkung eines Arthropoden erfolgen. Der Lebenszyklus scheint sich ohne Wirtswechsel abspielen zu können.

(sexueller?) Dimorphismus der endoglobulären und der Schizogonieformen (Fehlen [♀?] und Vorhandensein [♂?] des Blepharoplasts), sowie der freien Trypanosomen; diejenigen endoglobulären Stadien, die vom Kern einen Blepharoplast abschnüren,

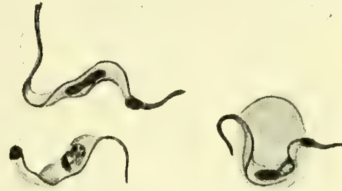


Fig. 9. Schizotrypanum cruzi CHAGAS aus dem Blut des Menschen. Links zwei freie Formen, rechts eine dem Erythrocyten aufsitzende, oder vielleicht teilweise eingeschlossene Form. Nach CHAGAS.

würden die ♀ Tryp. liefern; die ♂ Formen besäßen ab origine Blepharoplasten. — In dem Ueberträger (Conorrhinus) soll Schizogonie sowie Längsteilung stattfinden; Befruchtung wurde nicht beobachtet, wohl aber eine Periode (8 Tage) der Nichtinfektiosität des Conorrhinus (vgl. unter Trypanosomidae S. 34, 35). Die Bedeutung einer weiteren Schizogonieform in hypertrophierten Lungenendothelien ist noch unklar.

Gattung: **Endotrypanum** MESNIL & BRIMONT.

Endotrypanum Schaudinni (Fig. 10). Endoglobulärer Parasit des Blutes von Choloepus didactylus (Südamerika), vom Typus der Trypanosomen. Ein Trypanosoma kommt gleichzeitig in demselben Wirt vor. Fortpflanzung unbekannt. — Die Tatsache des



Fig. 10. Endotrypanum Schaudinni, MESNIL & BRIMONT, eingeschlossen in Erythrocyten. Nach MESNIL & BRIMONT.

Vorkommens eines endoglobulären Trypanosomas erscheint ebenso wie der Zyklus des Schizotrypanum im Wirbeltier, wenn er sich bestätigt, als eine gewichtige Stütze für die Zusammengehörigkeit von Hämosporodien und Trypanosomen (vgl. S. 27, 28 Anm. 1, 34, 35).

Gattung: **Leishmania** R. ROSS.

Dauernd intracelluläre Parasiten innerer Organe von Wirbeltieren, mit Kern und Blepharoplast ausgerüstet. Kulturformen werden völlig leptomonasähnlich. In Kulturen einfache Längsteilung, im Wirbeltier einfache und multiple Teilung nachgewiesen. Cystenbildung nicht beobachtet. Auch über Leishmanien orientiert ein Spezialaufsatz in diesem Bande.

Leishmania donovani LAVERAN & MESNIL, Erreger der tropischen Splenomegalie (Kala Azar). L. tropica WRIGHT, Erreger der Orientbeule; auch im zirkulierenden Blut nachgewiesen (NEUMANN 1909). L. infantum NICOLLE, Erreger der Splenomegalie der Kinder.

3. Familie: **Choanoflagellidae** Stein.
(Craspedomonadina.)

Eingeißelige freilebende Protomonadinen, deren Geißelbasis von einem oder zwei trichterförmigen Krägen (Collare) nach Art der Kragenzellen der Spongien umgeben wird. Körper metabolisch. Kontraktile Vakuolen. Ernährung holozoisch. Süßwasser; wenige marine Formen. Häufig Bildung von Gehäusen (Gallerte u. a.), Stielen, Kolonien. Ueber die Nahrungsaufnahme vgl. S. 14 und Fig. 11. Mehr als 10 Gattungen. — Codosiga botrytis, Fig. 11.

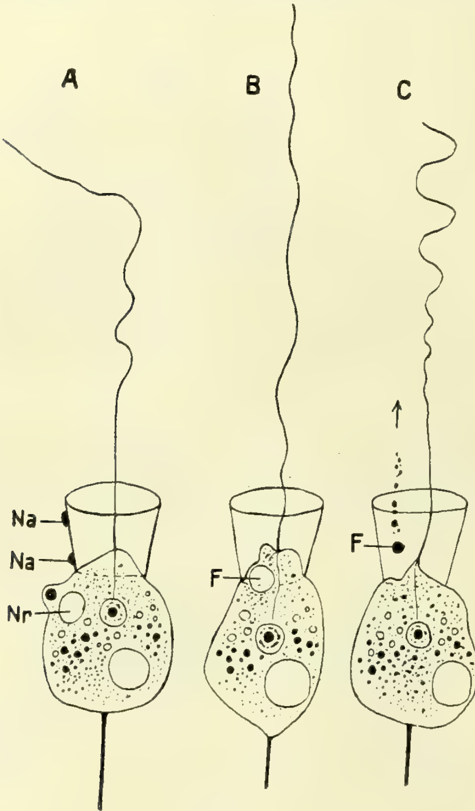


Fig. 11.



Fig. 12.

Fig. 11. Codosiga botrytis Ehrbg. Zeigt zugleich die Art der Nahrungsaufnahme (A) und der Defäkation (C). *Na* Nahrungskörper, *Nr* Nahrungsvakuole, *F* Faeces (in C) resp. Fäkalvakuole (in B). Nach Doflein.

Fig. 12. Monas vivipara Ehrenberg. *H* Hauptgeißel, *N* Nebengeißeln. (Aus Doflein.)

4. Familie: **Monadidae** Stein em. Senn.

Meist sehr kleine Formen mit einer Hauptgeißel und ein bis zwei Nebengeißeln. Mundstelle an der Geißelbasis; holozoische oder saprophytische Ernährung; Metabolie. Kontraktile Vakuole. Gehäuse scheinen zu fehlen. Fadenförmige oder gallertige Stiele häufig, ebenso Koloniebildung. Nur freilebende Formen im Süßwasser, wenige marin. Gelegentlich kommen rote Augenflecke vor. 6 Gattungen.

Einzellebend: Monas vivipara Ehrenberg (Fig. 12).

Koloniebildend: Anthophysa vegetans O. F. M.

5. Familie: **Bodonidae** Bütschli.

Freilebende und parasitische Formen mit zwei differenten Geißeln. Beide Geißeln entspringen am Vorderende von einem Basalkorn (Bodo); die eine (Hauptgeißel) ist nach vorn, die andere (Schleppgeißel) nach hinten gerichtet. Die letztere kann zeitweise (Pleuromonas Perty) oder dauernd (Bicoecidae Stein, oft auch als besondere Familie aufgeführt) als fadenförmiger Stiel der Befestigung dienen oder als Randfaden einer undulierenden Membran ausgebildet sein (Trypanophis, Trypanoplasma). Bei manchen Formen (Trypanoplasma, Prowazekia) ist ein Blepharoplast*) nachgewiesen worden, der durch eine Fibrille mit dem Basalkorn, dieses mit dem Karyosom des Kernes verbunden sein kann. — Mundstelle manchmal ausgebildet, Schlund fehlt stets. Ernährung animalisch (Bakterienfresser) oder parasitisch. Freilebende und parasitierende Formen können in derselben Gattung nebeneinander vorkommen (Bodo); bei Prowazekia ist sogar die gleiche Art sowohl freilebend wie in Kulturen aufgefunden worden, die aus menschlichen Faeces gezüchtet wurden. Bei Trypanoplasmen, wo manche Arten

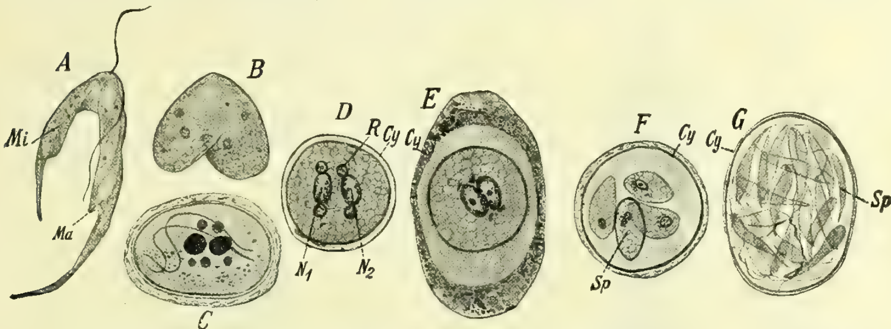


Fig. 13. Bodo lacertae Grassi. Anisogame Kopulation. A, B Verschmelzungsstadien, C Bildung der Kopulationscyste; innerhalb derselben die folgenden Vorgänge. D Reduktion der Gametenkerne, E Kopulation der Gameten, F, G metagame Teilungen (Schwärmerbildung). *Ma* Makrogamet, *Mi* Mikrogamet, N_1, N_2 Kern des Makrogameten und des Mikrogameten, *R* einer der zwei von jedem der beiden Gametenkerne abgeschnürten Reduktionskörper. *Cy* Hülle der Kopulationscyste. *Sp* Schwärmer. Nach Prowazek.

im Blut von Fischen, andere im Darm oder anderen Organen von Wirbellosen, Fischen und Amphibien, schmarotzen, ist gelegentlich Wirtswechsel nach Art der Trypanosomen ausgebildet, indem Blutegel die Blutparasiten der Fische übertragen. Die Fortpflanzung ist für Bodo lacertae und Trypanoplasma borelli am besten studiert. Bodo lacertae (Prowazek 1904) (Fig. 13): Zwei Hologameten von nur geringer Größendifferenz bilden eine Kopulationscyste, in der die Kerne nach Abschnürung von je zwei Reduktionskernen verschmelzen. Durch eine Reihe von metagamen Teilungen liefert die Zygote bis 16 Schwärmer, welche heranwachsen und sich weiterhin agam durch Längsteilung fortpflanzen. In seltenen Fällen scheint die Zygote nach der Befruchtung in toto

*) Nach der Hartmannschen Systematik wären diese Gattungen wegen ihres Blepharoplasts zu den Binucleaten zu rechnen und allein die blepharoplastlosen, nur ein Basalkorn führenden (Bodo) an dieser Stelle zu behandeln.

als zweigeißeliger Bodo ausschlüpfen zu können. Außerdem kommt nach Prowazek bei Bodo lacertae auch Autogamie vor. — Trypanoplasma: Keysselitz (1906) beschreibt die Zweiteilung und multiple Teilung. Ferner soll, wie es für Trypanosomen Prowazek (T. lewisi, vgl. S. 34) angab, Generationswechsel mit dem Wirtswechsel kombiniert sein: Schon im Fischblut sollen drei Typen von Trypanoplasmen (sog. ♂, ♀, indifferente) unterscheidbar sein; im Egel soll Kopulation erfolgen (?).

Gattung: **Bodo** Stein.

Je eine freie Haupt- und Schleppgeißel, die gemeinsam vorn von einem Basalkorn entspringen (Fig. 14). Kern am Vorderende. Hinterende gelegentlich amöboid. Viele freie sowie parasitische Arten. Fortpflanzung vgl. oben. Eine Form wie Alexeieffs Bodo caudatus (1911), der ein Kinetokaryon führt, ist besser zur nächsten Gattung zu stellen.

Gattung: **Prowazekia** Hartmann & Chagas.

Prowazekia cruzi Hartmann & Chagas. Freilebende, aber auch aus menschlichen Faeces gezüchtete Bodonide mit Blepharoplast, welcher sich angeblich mitotisch teilt. Haupt- und freie



Fig. 14.



Fig. 15.

Fig. 14. Bodo lacertae Grassi, nach gefärbtem Präparat. Nach Prowazek aus Hartmann.

Fig. 15. Prowazekia Cruzi H. & Ch. Blepharoplast, Rhizoplast und Basalkörner, von denen die beiden Geißeln entspringen; zentral der Kern. Vergr. 2800. Nach Hartmann & Chagas.

Schleppgeißel entspringen von einem mit dem Blepharoplast durch einen Rhizoplasten verbundenen Diplosom. Längsteilung; ob auch multiple Teilung vorkommt, ist noch fraglich. Dauercysten, in denen die Geißeln erhalten bleiben. Prowazekia ist die einzige bisher beschriebene freilebende Flagellatengattung, die einen Blepharoplast besitzt. So ist sie für die Ableitung der Trypanoplasmen von freilebenden Formen (Bodo) ein wichtiges Belegstück (vgl. Oicomonas — Leptomonas — Trypanosoma).

Gattung: **Trypanoplasma** Laveran & Mesnil.

Bodoniden mit sehr großem Blepharoplast am Vorderende, deren Schleppgeißel als Randfaden einer undulierenden Membran erscheint; von Trypanosomen durch die freie Hauptgeißel unterschieden. Zwei Basalkörner. Kern gegenüber dem Blepharoplasten, der undulierenden Membran genähert (vgl. Fig. 16). Bei anderen Formen ist die Anordnung ähnlich wie bei den Trypanosomen. Fortpflanzung siehe oben. Häufig herrscht Wirtswechsel (Fischblut, Egel). Parasiten des Blutes oder der Körperhöhlen (Darm; Receptaculum seminis von Helix) von Wirbellosen und besonders von Fischen.

Trypanoplasma borelli Lav. & Mesn. in vielen Süßwasserfischen; als Ueberträger sind Piscicola geometra, Hirudo medicinalis, Hemiclepsis marginata bekannt.

Tr. intestinalis Léger. Oesophagus und Magen des marinen Fisches Box salpa. T. helicis Leidy im Receptaculum seminis von Schnecken (Helix); Wirtswechsel wohl undenkbar; Uebertragung bei der Begattung wahrscheinlich (vgl. Trypanosoma equiperdum). T. dendrocoeli Fantham & Porter im Darm eines Strudelwurms (Dendrocoelum lacteum). Ovarialinfektion, damit direkte Vererbung sehr wahrscheinlich.



Fig. 16. Trypanoplasma cyprini M. Plehn. *Bl* Blepharoplast, *N* Kern. (Nach einem Präparat von Dr. Plehn aus Doflein.)

Gattung: **Trypanophis** Keysselitz.

Ungenügend untersuchte Formen aus dem Magenraum größerer kolonialer Medusen (Siphonophoren). Sehr trypanoplasmaähnlich (Blepharoplast, undulierende Membran, freie Hauptgeißel). Kern mitten im Tier. Fortpflanzung unbekannt.

Den Bodoniden sind endlich wahrscheinlich (Senn 1900, Hartmann & Chagas 1910, u. a.) die Bicoecidae zuzurechnen, freilebende (Süßwasser und marin), meist koloniale Formen mit scheinbar nur einer Geißel; die Schleppgeißel ist nämlich als Stiel ausgebildet und dient zur Festheftung. Um die Basis der freien Geißel eine rund oder halbkreisförmig ausgebildete plasmatische Membran, dem Kragen der Choanoflagellaten ähnlich; wohl infolge von Konvergenz entstanden. Gehäusebildend. Bicoeca, Poteriodendron.

6. Familie: **Amphimonadidae** Kent em. Bütschli.

Sehr kleine freibleibende Formen mit zwei gleich langen Geißeln, von gleichem Bewegungsmodus, am Vorderende. Er-

nährung meist holozoisch, wenige Saprophyten. Einzeln oder durch Gallerthüllen (häufig Gallertstiele, in deren ausgehöhlten Enden sie sitzen) zu Kolonien vereinigt. Außerhalb ihrer Hüllen oft amöboid beweglich. Spongomonas, Cladomonas, Amphimonas, Cyathomonas.

2. Ordnung: **Polymastigina** Bütschli & Blochmann.

Senn rechnete seine Familien Trimastigaceae und Tetramitidae (Polymastiginen mit drei oder vier Geißeln am Vorderende) zu den Protomonadinen, Hartmann und Chagas wollen auf Grund der Geißelinsertion, die in den untersuchten Fällen protomonadinenähnlich ist, auch die mehrgeißeligen Formen, d. i. Senns Distomatinea, Hartmanns Diplozoa, als Protomonadinenfamilie aufgeführt wissen.

Kleine, drei- bis achtgeißelige Flagellaten, stets einzellebend; freilebend oder parasitisch. Bei parasitischen Formen kann eine Geißel mit einem Teil des Periplasts eine undulierende Membran bilden.

Familien: a) 4 oder 3 Geißeln am Vorderende: Tetramitidae.
b) 4 bis 8 stets paarig angeordnete Geißeln am Vorderende; das Hinterende trägt gewöhnlich 2 Geißeln. Polymastigidae Bütschli.

Senn (1900) unterscheidet unter a) zwischen Trimastigaceae und Tetramitidae. Die Unterscheidung ist schwer durchführbar. Für vier der zu den Trimastigaceae zu rechnenden Genera (Costia, Trimastix, Dallingeria, Makrostoma) ist die Dreizahl der Geißeln kontrovers; nur für Elvirea, einen Darmparasiten von Ciona intestinalis (Ascidie) ist die Dreizahl bisher unbestritten geblieben.

1. Familie: **Tetramitidae** Bütschli.

Kleine längliche Formen, die oft hinten schwanzartig zulaufen. Häufig amöboid beweglich. 3 oder 4 Geißeln am Vorderende, deren eine zur undulierenden Membran werden kann. Kern vorn, dem Geißelinsertionspunkt genähert.

Gattungen: 1. Deutliche Vertiefung im Protoplasma des Vorderendes (sogenannte Sauggrube): Costia.
Deutliches Cytostom am Vorderende; 3 deutliche Geißeln: Makrostoma.
Deutliches Cytostom am Vorderende; mehr als 3 Geißeln . . . . 2.
Höchstens eine schwache Einkerbung am Vorderende . . . . 2.
2. 4 ungefähr gleich lange nach vorne gerichtete Geißeln: Monocercomonas.
Nur 3 Geißeln nach vorne gerichtet . . . . 3.
3. 3 gleiche Geißeln, eine undulierende Membran: Trichomonas.
3 gleiche Geißeln und eine freie Schleppgeißel: Trichomastix.

Gattung: **Costia** Leclerq.

Costia necatrix Henneguy.

Vorderende rundlich abgestutzt; Hinterende seitlich angesehen spitz, ventral betrachtet abgerundet. Dorsoventral abgeplattet;

die Bauchseite ist durch die sogenannte Sauggrube gekennzeichnet, welche nach vorn links trichterförmig ausgezogen ist. Die Geißeln entspringen in der Grube; sie sind beim Schwimmen nach hinten gerichtet. Nach MOROFF (1903) und WELTNER (1894) sind vier Geißeln vorhanden, von denen zwei längere schleppgeißelartige Funktion (Befestigung, Steuern) haben, zwei kürzere zur Nahrungsaufnahme und Fortbewegung dienen. Kern dicht hinter der Sauggrube; kontraktile Vakuole näher dem Hinterende. HENNEGUY beschrieb eine Querteilung, die nach MOROFF tatsächlich eine Längsteilung darstellt. Cysten von MOROFF beobachtet. — Die Tiere fixieren sich mit ihrer Sauggrube und den zwei langen Geißeln außerordentlich fest auf der Haut verschiedener Fische, wo sie im Schleim eingegraben sind. Besonders die Kiemen werden häufig befallen. Sie ernähren sich von den zerfallenden Epithelzellen. Werden sie vom Wirt abgelöst, so gehen sie nach kurzer Zeit ein. Bei starker Infektion sehr schädlich. Bei der Cystenbildung wird nur die zentrale Partie des abgekugelten Plasmas von der Membran abgeschlossen; das außerhalb der Membran liegende Plasma geht zugrunde.

Länge 10—20 μ, Breite 5—10 μ, Cystendurchmesser 7—10 μ.

Gattung: **Monocercomonas** GRASSI.

Kleine Arten, oval bis birnförmig, hinten spitz. Vorn kann gelegentlich eine Einkerbung (Mundöffnung?) beobachtet werden. Vier ansehnliche, fast gleichlange Geißeln, von deren Insertionspunkt häufig ein Achsenfaden den Körper durchzieht. Es kann zur Ausbildung eines Schwanzanhanges kommen. Kern weit vorn. Kontraktile Vakuole fehlt. ALEXEIEFF (1911) beschreibt bei M. bufonis einen hinter dem Kern gelegenen, siderophilen Körper. Nur parasitische Formen. Monocercomonas melolonthae GRASSI aus dem Darm von Maikäfer- und Maulwurfsgrillenlarven (Fig. 17); ähnliche Formen in Käferlarven (Cetonia u. a.), Schlangen, Amphibien (M. bufonis DOBELL).



Fig. 17. Monocercomonas melolonthae. Vier Geißeln und Achsenfaden. Nach JOLLOS aus DOFLEIN.

Gattung: **Trichomonas** DONNÉ.

Kleine, oft birnförmige Tiere, häufig mit einem Schwanzanhang, der durch einen meist recht ansehnlichen Achsenstab gestützt wird. Am vorderen Ende entspringen von einem großen Basalkörper (Komplex von Basalkörnern?, DOBELL schreibt Blepharoplast) entweder drei nach vorn gerichtete gleich lange Geißeln und eine undulierende Membran (Trichomonas) oder 4 gleich lange Geißeln, deren eine nach Art einer Schleppgeißel nach hinten gewandt ist (Trichomastix). Einige der Arten (T. batrachorum, lacertae) kommen sowohl in der Trichomonas- wie in der Trichomastixgestalt vor. Ob Trichomastix und Trichomonas als zwei Untergattungen aufzufassen sind, oder ob es sich um verschiedene Modifikationen (Trichomonas- oder Trichomastixformen) derselben Arten handelt, ist noch unentschieden. Ferner ist eine Form mit 4 freien

Geißeln und einer undulierenden Membran beschrieben worden (Tetratrichomonas parisi). — Der ovale Kern liegt am Vorderende, nahe der Insertionsstelle der Geißeln, direkt unter dem Basalkörper. Kontraktile Vakuole fehlt. Ein deutliches spaltförmiges Cytostom am Vorderende. Die Längsteilung ist in Fig. 18 für eine Trichomonasart dargestellt. Isogame Kopulation vorher amöboid gewordener geißelloser Stadien (Gallertcystenbildung, Abscheidung eines Reservestoffballens, je zwei Reduktionsteilungen der Kerne, Verschmelzen der reduzierten Kerne, Bildung neuer Tochterkerne) gab Schaudinn (1894) für Trichomonos intestinalis des Menschen, Prowazek für eine Trichomonas intestinalis der Ratte (1904) an. Bensen (1910) ist der Ansicht, die Kopulation sei bei T. intestinalis des Menschen ein äußerst seltener Vorgang; gewöhnlich liege dagegen Autogamie vor. Auch Bohne & Prowazek (1908) beobachteten bei der gleichen Form die



Fig. 18. Trichomonas batrachorum Perty. Achsenstab, undulierende Membran, 3 freie Geißeln. B und C Teilungsstadien. Nach Dobell aus Doflein.

Autogamie. Ebenso beschreibt Prowazek (1904) für Trichomastix lacertae Autogamie: es encystiert sich nur ein Tier, dessen Kern sich zweimal teilt; zwei seiner vier Teilprodukte verschmelzen. Der Inhalt der autogamen Kopulationscyste kann sofort in toto ausschlüpfen, oder sich in der Kopulationscyste in 2 oder 4 Tiere teilen, die entweder sofort oder erst nach einer Ruheperiode die Kopulationscyste verlassen, welche in letzterem Falle durch Ausscheiden einer weiteren Membran zur Dauercyste wird. Aus der normalen, nicht autogamen Kopulationscyste dagegen entsteht eine größere Anzahl von Tochtertieren. — Eine andere Art von vermutlich vegetativen Dauercysten beschreibt Dobell für Trichomastix batrachorum (1908)*). — Sämtlich Darmparasiten von Fröschen, Reptilien, Vögeln, Säugern, Menschen. Genaueres sowie Abbildungen finden sich in einem besonderen Aufsatz von Dr. Jollos.

*) Vgl. endlich Alexeieff (1911) über die Cysten von Trichomonas intestinalis; der Autor glaubt, daß Verwechselungen mit einem Ascomyceten, Blastocystis enterocola, vorlagen. Er fand dieselben beim Mensch, Ratte, Batrachiern und Haemopis sanguisuga.

Gattung: **Makrostoma** Alexeieff.

Trichomastixähnliche Formen mit nur drei, nahezu gleich langen, vorwärts gerichteten Geißeln (Alexeieff 1909) und vielleicht einer im Cytostom verborgenen undulierenden Membran oder vierten Geißel (Wenyon 1910); Cytostom sehr deutlich. M. mesnili Wenyon, menschlicher Darmparasit, wohl nicht pathogen. M. caulleryi Alexeieff im Darm von Kaulquappen und vom Axolotl.

2. Familie: **Polymastigidae** Bütschli.

Meist bilateral symmetrisch gebaute Polymastiginen mit vier bis acht Geißeln. Meist an zwei gegenüberliegenden Rändern des Tieres je eine sogenannte Mundstelle (Spalte, Mulde oder Tasche). Häufig zweikernig (Alexeieff 1910, 1911 u. a.). Sämtliche Organe (Geißeln, Achsenstäbe, Kerne, Cytostome) liegen symmetrisch zur Sagittalebene.

Gattungen (mehrere ausschließlich freilebende Gattungen [Klebs 1892] wurden nicht berücksichtigt):

1. Hinterende zugespitzt oder zwei- bis dreilappig (?): Polymastix Bütschli.
   Hinterende mit 2 langen Geißeln . . . . 2.
2. Am Vorderende jederseits 3 Geißeln: Hexamitus Dujardin.
   Am Vorderende jederseits eine Geißel; median jederseits deren zwei; 2 Kerne, welche sich median berühren, so daß ein einziger hantelförmiger Kern vorgetäuscht wird. Sogenannter Bauchsaugnapf: Lamblia Blanchard.

Gattung: **Hexamitus** Dujardin.

Viele freilebende, wenig bekannte Arten aus Infusionen, sowie parasitische Arten, bilateral symmetrisch, vorn rundlich, hinten zugespitzt oder abgestutzt. Am Seitenrand jederseits eine Spalte, nach hinten sich verbreiternd, darin je eine nach hinten herausragende Schleppgeißel. Bei den genauer untersuchten parasitischen Formen entspringen die Schleppgeißeln am hinteren Ende des Achsenstabes. Vorn seitlich, symmetrisch zur Medianlinie, jederseits eine Gruppe von drei gleich langen, vorwärts gerichteten Geißeln, von Basalkörnern entspringend. Kern resp. Kerne vorn, zwischen den beiden Insertionspunkten der Vordergeißelgruppen. Die parasitischen Formen haben nach Prowazek, Alexeieff und Hartmann zwei Kerne, nach Dobell einen hantelförmigen Kern. Zweikernig sind auch Hexamitus fissus u. a. (Alexeieff). Zwei Mundstellen in oder neben den Schleppgeißelfurchen. Zwei median verlaufende, sehr auf-



Fig. 19. Hexamitus intestinalis Duj. Vorn die zwei sich berührenden Kerne; Basalkörner, jederseits 3 Geißeln. 2 Achsenstäbe, 2 Schwanzgeißeln. Nach Dobell aus Doflein.

fällige Achsenstäbe (Octomitus Prowazek 1904, Dobell 1908). Kopulation nach Prowazek ähnlich wie bei Trichomonas; seine Angaben von Dobell (1909) nicht bestätigt. Hexamitus fissus Klebs, H. inflatus Dujardin und andere in faulendem Süßwasser lebende Arten.

H. intestinalis Dujardin (Octomitus Dujardini Dobell, Fig. 19), mit zwei Kernen, die sich in der Medianebene des Körpers berühren. Dauercysten von Dobell 1908 beschrieben. Im Darm, ausnahmsweise (kranke Frösche) auch im Blut, Lymphe, Galle, Urin (Danilewsky 1899) von Amphibien. — H. muris Grassi (= Octomitus muris, soll nach Hartmann die ungeschlechtliche Form von Lamblia muris darstellen; für letztere gibt Hartmann Autogamie an).

Gattung: **Lamblia** Blanchard.

Lamblia intestinalis Lambl. Körper dorsoventral abgeplattet, bilateral symmetrisch, vorn rund, hinten spitz. Auf der Bauchseite vorn eine median eingeschnürte oder auch doppelte sog. Sauggrube, deren kontraktile Ränder sich über die Körperoberfläche erheben. 8 Geißeln in folgender Anordnung: Median vorn entspringen von zwei Basalkörnern, die durch Rhizoplaste mit den Karyosomen der beiden ovalen Kernteile verbunden sind, die beiden vorderen Geißeln; sie überkreuzen sich und verlaufen längs den Vorderrändern der beiden Sauggrubenhälften bogenförmig nach hinten. In der hinteren Einkerbung der Sauggrube entspringt vorn median ein zweites, etwas weiter rückwärts median, auf der Höhe eines noch rätselhaften Körpers, der sich mit Kernfarbstoffen färbt*) (Bohne & Prowazek, Bensen), ein drittes Paar von Geißeln. Von den Ursprüngen des vordersten Geißelpaares verlaufen median nach hinten zwei parallele Achsenstäbe zum Hinterende. Dort entspringen zwei Schwanzgeißeln. Im ganzen sind also 8 Geißeln vorhanden, die sämtlich nach rückwärts gerichtet sind. Teilung in Vermehrungscysten beobachtet. Ferner kommen vierkernige Cysten vor, deren Deutung noch kontrovers ist (Kopulation [?], Autogamie [?], Teilung [?]). — Darmparasiten des Menschen, von Mäusen, Ratten, Hund, Katze, Schaf, Kaninchen. Lamblia sanguinis Gonder, merkwürdigerweise im Herzblut eines Falken nachgewiesen. Näheres über die einzelnen Arten, Pathogenität etc. vgl. in dem Spezialkapitel dieses Bandes über parasitische Flagellaten (Jollos).

Gattung: **Polymastix** Bütschli.

Noch nicht genauer untersuchte Form (P. melolonthae Grassi) aus dem Darm von Maikäferlarven.

3. Ordnung: **Euglenoidina** Blochmann.

Meist etwas größere Formen mit derber Pellicula, die häufig skulpturiert ist; sogar Gehäusebildung (Eiseneinlagerung) kommt vor, sowohl bei freischwimmenden (Trachelomonas) wie festsitzenden Formen (Ascoglena). Häufig Metabolie, die außerordentlich stark sein kann (Eutreptia). Am Vorderende eine tiefe grubenförmige Einsenkung, in deren Grund eine oder zwei Geißeln von Basal-

*) Ein ähnlicher Körper existiert nach Prowazek bei manchen Individuen von Bodo lacertae, nach Alexeieff bei Monocercomonas bufonis.

körnern entspringen. Stets liegt ferner am Vorderende ein mehr oder weniger kompliziertes Exkretionsorganell; gewöhnlich mehrere kontraktile Vakuolen, die sich, manchmal durch Kanäle, in ein Sammelreservoir ergießen. Häufig ein Stigma am Vorderende. Kern gewöhnlich ansehnlich, meist zentral oder hinten gelegen, aus einem Karyosom und ansehnlichem Außenkern bestehend; letzterer bildet bei der Mitose mehrerer untersuchter Formen die sog. Chromosome. Grüne Chromatophoren verschiedener Gestalt, oft mit Pyrenoiden, vorhanden oder fehlend. Ernährung holozoisch oder saprophytisch; wohl nur sehr wenige obligatorisch parasitische Formen. Stoffwechselprodukte Paramylum und Oel.

Agame Teilungen entweder im freischwimmenden Zustand oder in Vermehrungscysten (Euglenen). Isogame Kopulation bei Copromonas beobachtet (Dobell 1908, Berliner 1909). — Zwei freischwimmende Tiere verschmelzen, die Kerne schnüren zwei Reduktionskörper ab und bilden darauf das Synkaryon. Die Zygote lebt frei weiter oder bildet eine Dauercyste.

Sehr zahlreiche Süßwasser- und Meeresformen, nur wenige, möglicherweise noch zweifelhafte Parasiten.

Familien: 1. Ernährung holozoisch oder saprophytisch; Mundöffnung; vermögen zu kriechen:
Peranemidae Stein.
Ernährung nie tierisch. Mund fehlt . . . . 2.

2. Führen gewöhnlich Chromatophoren, Ernährung holophytisch:
Euglenidae Stein em. Klebs.
Farblos, Ernährung saprophytisch:
Astasiidae Bütschli.

Wir beschränken uns auf zwei Vertreter:

Euglenidae: Euglena viridis Ehrenberg (vgl. Fig. 20). Eingeißelig. Süßwasser.

Peranemidae: Copromonas subtilis Dobell. In Infusionen von Amphibienkot (Frosch, Kröte, Molch). C. major Berliner, auf Agarplatten, die mit Eidechsenkot beschickt waren, aufgefunden. Die Parasitennatur bleibt also auch hier zweifelhaft (vgl. Prowazekia [S. 42] u. a.).



Fig. 20. Euglena viridis Ehrbg. *N* Kern, *B* dessen Binnenkörper, *Chr* Chromatophoren, *cv* kontraktiles Vakuolensystem, *R* dessen Reservoir, *S* Stigma. Nach Doflein.

4. Ordnung: **Chromomonadina** Klebs.

Kleine bis mittelgroße freilebende Flagellaten mit meistens zarter Pellicula; viele Formen sind metabolisch, manche amöboid beweglich. Ein oder zwei Geißeln am Vorderende. Entweder mit gelbbraunen Chromatophoren, fettem Oel und Leukosin als Stoff-

wechselprodukten; holophytischer, seltener saprophytischer oder holozoischer Ernährung (Chrysomonadinen); oder farblos beziehungsweise mit ein bis zwei Chromatophoren, Stärke als Stoffwechselprodukt (Cryptomonadinen). Schlund oft vorhanden. Eine bis mehrere, dann aber voneinander unabhängige kontraktile Vakuolen. Gehäusebildung, Koloniebildung nicht selten.

1. Unterordnung: **Chrysomonadina** STEIN.

Stets 1—6 gelbbraune plattenförmige Chromatophoren; oft ein rotes Stigma. Pellicula sehr zart, daher oft amöboide Beweglichkeit. Gehäuse- und Koloniebildung häufig. 1 (Chromulinidae) bis 2 Geißeln am Vorderende; wenn 2, so sind sie entweder ungleich lang (Ochromonadidae) oder nahezu gleichlang (Hymenomonadidae). Eine bis mehrere in dem Körper verteilte kontraktile Vakuolen. Ernährung holophytisch, saprophytisch oder tierisch. Stoffwechselprodukte sind fettes Oel und Leukosin. Nur freilebende Formen. Längsteilung, Dauercystenbildung bekannt. Geschlechtliche Vorgänge unbekannt.

Wir führen nur zwei Vertreter an:

Chrysamoeba radians KLEBS (Fig. 21), mit einer Geißel und zwei gelbbraunen schüsselförmigen Chromatophoren; trotzdem wird mittels der Pseudopodien feste Nahrung aufgenommen. Süßwasser.

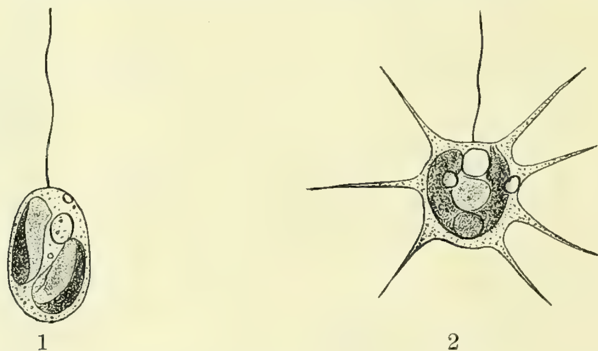


Fig. 21. Chrysamoeba radians. Nach KLEBS aus OLTMANNS.

Dinobryon sertularia EHRENBERG. Gehäusebildende koloniale Form mit zwei ungleich langen Geißeln; zwei gelbbraune Chromatophorenplatten. Im Süßwasser frei flottierend oder festsitzend. Längsteilung und Dauercysten bekannt.

2. Unterordnung: **Cryptomonadina** STEIN.

Farblose oder 1—2 Chromatophoren verschiedener Farbe führende Formen von geringer Metabolie, mit zwei gleichlangen Geißeln am Vorderende, welche im vorderen Teil eines Schlundes entspringen. Meist 1—2 kontraktile Vakuolen am Vorderende. Stoffwechselprodukt ist Stärke.

Chilomonas paramaecium EHRENBERG. In faulendem Süßwasser massenhaft auftretende Form. Geißeln von einem Diplosom entspringend, von dem aus ein Rhizoplast am Kern vorbei zu einem

im Hinterende gelegenen Basalkorn verläuft. Kugelige Dauercysten. Kernteilung neuerdings von HARTMANN & CHAGAS (1910) sowie von ALEXEIEFF (1911) beschrieben.

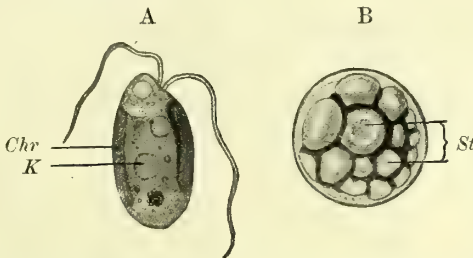


Fig. 22. Cryptomonas Schaudinni W. A ausgeschwärmt, B im Foraminifer. *Chr* Chromatophoren, *St* Stärke, *K* Kern. Vergr. 2250. Nach WINTER.

Cryptomonas EHRENBERG, häufig symbiotisch oder parasitisch in Protozoen (Cryptomonas Schaudinni WINTER bei der Foraminifere Peneroplis pertusus) als sog. Zooxanthellen (Fig. 22 B); sie schwärmen gelegentlich als Cryptomonadinen aus dem Foraminifer aus (Fig. 22 A).

5. Ordnung: **Phytomonadina** BLOCHMANN.

Meist mit einem großen, grünen Chromatophor ausgerüstete, gewöhnlich von einer oft abstehenden Cellulosehaut (fehlt den Polyblephariden) umgebene, nicht metabolische Formen mit zwei gleichlangen Geißeln am Vorderende (wenige mehrgeißelige Formen). Stigmen häufig. Stoffwechselprodukt ist Stärke. Ernährung holophytisch, selten saprophytisch. Gewöhnlich zu den Chlorophyceen (Algen) gerechnet. — Von hervorragendem Interesse wegen der von Art zu Art steigenden Differenzierung der einzelnen Zellindividuen, die sich im Zusammenhang mit der Koloniebildung verstehen läßt; bei den höchststehenden Vertretern (Pleodorina, Volvox) sind die Zellen, welche Geschlechtszellen hervorzubringen vermögen, vor den vegetativ durch Längsteilung sich fortpflanzenden durch Lage und Größe ausgezeichnet (Polarität der Kolonie). Alle Uebergänge von isogamer bis zu extrem oogamer Kopulation bekannt. Dauercysten.

Polyblepharis, Pyramimonas (4 Geißeln), Chlamydomonas, Polytoma (saprozoisch), Haematococcus, Pandorina, Eudorina, Pleodorina, Volvox sind die bestuntersuchten Gattungen.

2. Unterklasse: **Dinoflagellata** BÜTSCHLI.

Mastigophoren mit zwei differenten, gewöhnlich an demselben Ort inserierenden Geißeln. Die eine (Längsgeißel) ist schleppgeißelartig nach hinten gerichtet, die andere (Quergeißel) umzieht den Körper nach Art eines Gürtels; sie liegt in einer Ringfurche, welche von den aufeinanderpassenden Rändern der zwei charakteristischen Schalenhälften gebildet wird*).

*) Die Adinida (Prorocentracea) sind abweichend gebaut; ihnen fehlt der Gürtel. Die eine Geißel schlingt sich um die Basis der anderen, welche bei der Bewegung vorausgeht, nicht aber als Quergeißel um den Körper.

Die Gestalt des Panzers kann durch hörner-, flügelartige Auswüchse usw. kompliziert werden. Ein Panzer fehlt den Gymnodiniden; bei Peridiniden ist er aus einzelnen Platten zusammengesetzt; bei Dinophysiden fehlt diese Gliederung bis auf eine Sagittalnaht. — Kompliziertes Vakuolensystem (Sackpusulen, Sammelpusulen etc.). Sogenannter massiger Kern; während der Mitose außerordentlich charakteristische Anordnung der Chromatinpartikel, nach Art paralleler Fäden (Fig. 23). — Ernährung holophytisch oder tierisch,

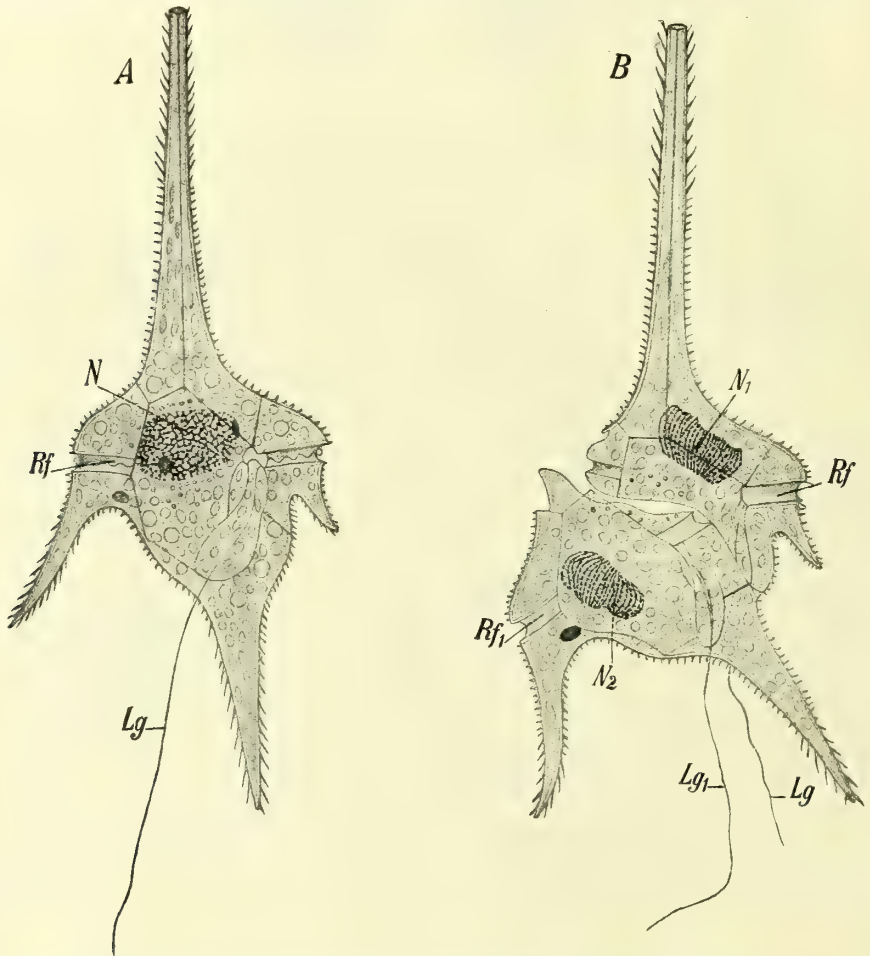


Fig. 23. Ceratium hirundinella. Optische Durchschnitte; A ruhendes Tier, B Teilungsstadium. *N* Kern, N_1, N_2 Tochterkerne, deren Chromatin noch in Fäden angeordnet ist. *Rf* Ringfurche, in A ist in derselben die Quergeißel sichtbar. *Lg* Längsgeißel. Die Zusammensetzung des Panzers aus einzelnen Platten ist deutlich erkennbar. Nach LAUTERBORN.

Reservestoffe sind Fett, Oel, Stärke. — Süßwasser- und marine Formen.

Bei einigen Formen ist Querteilung nachgewiesen (Oxyrrhis u. a., auch schiefe Teilungen (Ceratium, Fig. 23 B) kommen vor. Ruhezustände, Kopulationscysten (?). Kopulation durch ZEDERBAUER

bei Ceratien (Fig. 24) beobachtet: Zwei Individuen fließen unter amöboiden Bewegungen zwischen ihren beiden Panzern zusammen, ähnlich wie Desmidiaceenzellen.

Die Blastodinien und gewisse Gymnodinien parasitieren in oder auf pelagischen Tieren (Salpen, Appendikularien, Copepoden u. a.).



Fig. 24. Kopulation von Ceratium hirundinella. Die Panzer sind schon zum Teil leer, das Plasma verschmilzt zwischen den beiden Panzern. Nach ZEDERBAUER.

3. Unterklasse: **Cystoflagellata** HAECKEL.

Durch auffallende Größe (reichliche Gallerteinlagerung) charakterisierte eingeißelige Mastigophoren. Das Plasma ist außer in der Umgebung des Kerns (Zentralplasma), wo auch die Mundöffnung liegt, bis auf dünne Stränge reduziert. Starke Pellicula. Ernährung holozoisch. Bei Noctiluca nahe dem Mund die sogenannte Bandgeißel, ein quergestreiftes tentakelartiges Organ. Die eigentliche Geißel ist kurz und schwach beweglich. Leptodiscus medusoides, Craspedotella pileolus bewegen sich durch Kontraktionen des durchaus medusenähnlichen Körpers, welche durch Myoneme auf der konkaven Körperseite verursacht werden.

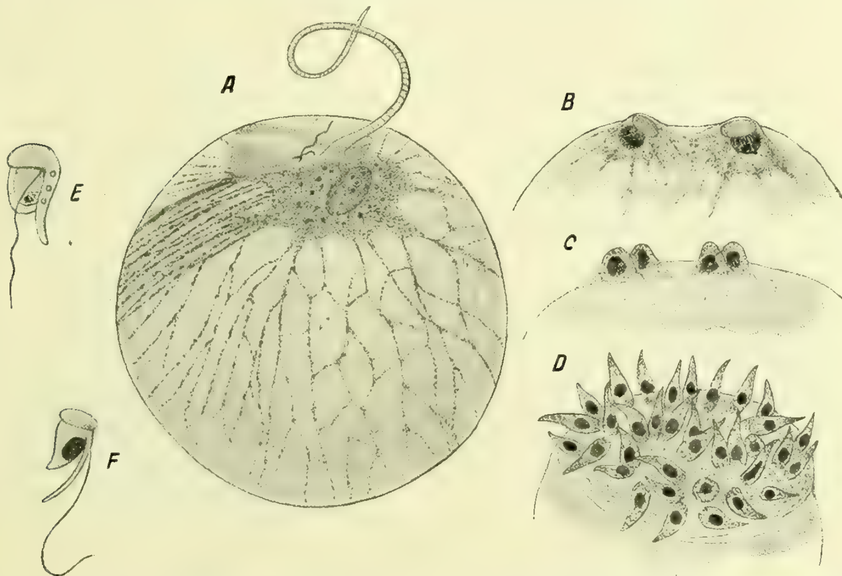


Fig. 25. Noctiluca miliaris SURIRAY. A normales Tier, Zentralplasma mit Kern, Bandgeißel und gewöhnliche Geißel am oberen Pol. B—D oberer Pol mit Stadien der Schwärmer-(Gameten?-)bildung. E, F freie Schwärmer. Nach DOFLEIN, POUCHET und BÜTSCHLI.

Bei Noctiluca miliaris SURIRAY ist neben der Längsteilung auch Schwärmerbildung bekannt. Das ganze Plasma zieht sich am Kernpol scheibenförmig zusammen; nach dem Ablauf vieler Kern-

teilungen zerklüftet sich die Scheibe in zahlreiche Schwärmer (Gameten?) (vgl. Fig. 25).

Anhang zu den Mastigophoren.

1. Trichonymphidae Leidy.

Hartmann räumt den Trichonymphiden eine besondere Klasse ein; ihre systematischen Beziehungen sind tatsächlich, besonders infolge unserer unvollständigen Kenntnisse der Fortpflanzung, noch sehr ungeklärt. Es bestehen Anklänge an Flagellaten, Ciliaten, Gregarinen.

Ausschließlich im Enddarm von Arthropoden (Orthopteren, hauptsächlich Termiten; Limulus) parasitierende Formen von sehr verschiedener Größe und Gestalt. Fast sämtlich charakterisiert durch sehr eigenartige Begeißelung: ein oder mehrere Geißelbüschel oder mantelartiges Cilienkleid, das den ganzen Körper bedeckt [Trichonympha] usw. Devescovina besitzt wenige Geißeln (D. striata Foà, var. hawaiensis Janicki mit 4 Geißeln, 3 gleich lange nach vorn, eine nach hinten) (Fig. 26). — Die Geißeln stehen, gewöhnlich zu mehreren, in Beziehung zu Blepharoplasten, welche durch Fibrillen mit den Kernen, den sogenannten Parabasalia (Anhäufungen dichten Plasmas, die als Speicher von Reservestoffen gedeutet werden, welche die zur Lokomotion nötige Energie liefern sollen)

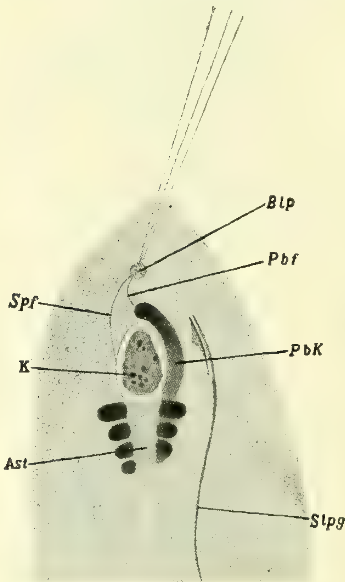


Fig. 26.

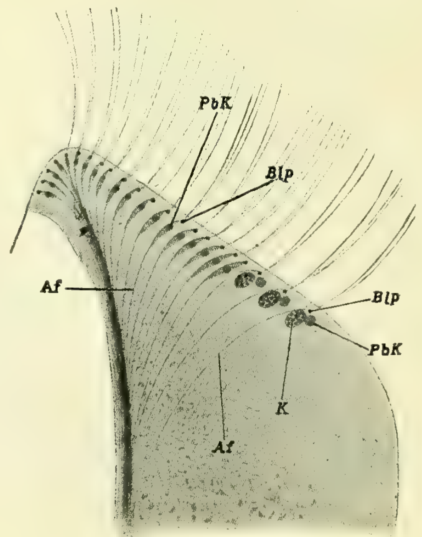


Fig. 27.

Fig. 26. Devescovina striata A. Foà, var. hawaiensis. Optischer Schnitt durch das Vorderende. Die 3 vorderen Geißeln und die Schleppgeißel (*Slpg*) nur zum Teil dargestellt. *Blp* Blepharoplast; *K* Kern; *PbK* Parabasalkörper (Parabasale). *Pbf*, *Spf* Fibrillen, welche den Blepharoplast mit dem Parabasale und dem Kern verbinden. *Ast* Achsenstab. Nach Janicki.

Fig. 27. Kalonympha grassii A. Foà. Optischer Längsschnitt durch das Vorderende des birnförmigen Tieres; es sind viele konzentrische horizontal gestellte Kreise, oben (19) von Akaryomastigonten, unten (3) von Karyomastigonten getroffen. *Af* Achsenfaden. Die übrigen Bezeichnungen wie in Fig. 26. Nach Janicki.

und mit achsenstabartigen Bildungen verbunden sind („Karyomastigont" [Janicki] = Basalkörner des Geißelbüschels + Blepharoplast + Kern + Parabasalapparat + Achsenstab). In Fig. 26 ist eine einkernige Form mit einem vollständigen Karyomastigonten dargestellt. Bei Kalonympha Grassii (Fig. 27) und anderen mehrkernigen Formen pflegen sich neben vollständigen Karyomastigonten auch solche zu finden, denen der Kern fehlt (Akaryomastigont).

Die großen Kerne der einkernigen Arten sind nach Hartmann polyenergid. Sie können viele Karyosome einschließen, welche durch aufeinanderfolgende intranukleäre Karyosomteilungen (unter Wahrung der Kontinuität des Centriols) entstanden sein sollen. Die Karyosome werden ausgestoßen und liefern Sekundärkerne; hierauf sollen Schwärmer (Gameten?) gebildet werden.

Längsteilung in freiem Zustand und in Cysten, multiple Teilungen. Andeutungen geschlechtlicher Vorgänge für Trichonympha Hertwigi von Hartmann (1910) angegeben, sog. ♂ und ♀ Formen, die schon frühzeitig unterschieden sein sollen; Schwärmer-(Gameten?-)bildung.

Zahlreiche Arten und Gattungen.

2. **Rhizomastigina** Bütschli.

Bütschli stellte die Rhizomastiginen an die Spitze der Flagellaten und leitete sowohl diese als auch die Rhizopoden von ihnen ab. Senn (1900) faßt sie ebenfalls als primitivste Flagellaten auf (Pantostomatinea), desgleichen Hartmann (1910). Goldschmidt nimmt an, daß bei den Rhizomastiginen aus Chromidien (S. 18/19, 56) Sekundärkerne entstehen, die später zu Gametenkernen werden; der Prinzipalkern degeneriert unterdessen, Verhältnisse, wie sie auch bei Foraminiferen und Radiolarien vorkommen (S. 64f., 69f.).

Rhizopodenartige Organismen mit einer langen beweglichen oder kurzen borstenartigen Geißel, die entweder frei im Endoplasma (Mastigella) oder vom Kerne aus (Mastigamoeba, Mastigina) (vgl. S. 71, 72) entspringt. Pellicula vorhanden, häufig mit starren Borsten von Cilienlänge (Mastigina), besonders aber mit den charakteristischen Klebkörnern ausgerüstet, die bei Bewegung und Nahrungsaufnahme eine Rolle spielen. Holozoisch. Keine besondere Mundstelle.

Außer der vegetativen Teilung beschrieb Goldschmidt Anisogamie. Makro- und Mikrogamonten bilden Chromidien, aus denen sich Sekundärkerne entwickeln; diese werden zu den Gametenkernen. Kopulation bei Mastigella beobachtet. Die Zygote behält die Geißel des Makrogameten und macht als monasartiges Flagellat metagame Längsteilungen durch; endlich wachsen die Flagellatenstadien zu Mastigamöben heran.

Sichere Gattungen: Mastigamoeba F. E. Schultze, Mastigella und Mastigina Frenzel.

2. Klasse: Rhizopoda v. Siebold.

Formveränderliche Protozoen, deren vegetative Stadien sich ausschließlich durch Pseudopodienbildung bewegen resp. unbeweglich sind und keine dauernd differenzierten Bewegungsorganellen, d. h. weder Geißeln noch Cilien besitzen. Niemals differenzierte Mundstellen am Plasmaleib: Die Nahrung kann

an jeder beliebigen Stelle der Körperoberfläche aufgenommen werden, indem das Tier den Nahrungskörper umfließt oder ihn mittels seiner Pseudopodien ergreift und, oft schon außerhalb des Körpers, verdaut. In Wasser oder auch in feuchter Erde freilebende, daneben parasitische Formen. Ein- oder mehrkernig; vegetative Fortpflanzung durch Zweiteilung oder multiple Teilung (Schwärmerbildung). Daneben ist in allen Ordnungen geschlechtliche Fortpflanzung nachgewiesen (Kopulation, Autogamie). Ausgesprochener Generationswechsel besteht besonders bei Foraminiferen und Radiolarien. Cystenbildung ist häufig. Bei Foraminiferen und Radiolarien entstehen in vielen Fällen die Geschlechtskerne aus Chromidien; doch sind diese Vorgänge neuerdings wieder etwas zweifelhaft geworden, so daß sie vorderhand systematisch nicht verwertet werden können. — Gewöhnlich werden 5 Ordnungen unterschieden, deren letzte (Mycetozoa), unter dem Namen Myxomyceten, von vielen mit zweifelhaftem Recht als pflanzlich angesehen wird:

1. Amoebina.
2. Heliozoa.
3. Foraminifera.
4. Radiolaria.
5. Mycetozoa.

1. Ordnung: **Amoebina** Ehrenberg.

Rhizopoden, welche sich mit Hilfe loboser, seltener filoser Pseudopodien bewegen (vgl. S. 8f.); oft kann der ganze Körper sozusagen ein einziges Pseudopodium darstellen (Wanderformen). Absolut formveränderlich. Stets ohne Gehäuse. Häufig deutliche Sonderung in Ekto- und Entoplasma; ersteres kann oft vorübergehend oder dauernd (z. B. bei Erdamöben) eine Pellicula bilden. Ein-, zwei-*) bis vielkernig. Ein Binnenkörper ist stets vorhanden; Kernmembran und Außenkern können vorhanden sein oder fehlen. Kernteilung wohl stets mitotisch; bei primitiven Formen scheinbar amitotische Teilung, die sich aber nur als „abgekürzte" Mitose (Promitose Hartmanns) erweist. Die Nahrung gerät durch Umfließen (vgl. S. 12) in den Körper, Defäkation findet ebenfalls an beliebigen Körperstellen statt. Kontraktile Vakuolen in der Einzahl oder Mehrzahl; sie fehlen in der Regel den parasitischen Formen, sowie den marinen.

Agame Vermehrung durch Zweiteilung oder multiple Teilung in freiem oder encystiertem Zustand.

Die Bildung flagellatenartiger Schwärmer sowie das Vorkommen amöboider oder flagellatenartiger kleiner Merogameten ist bisher noch nicht mit voller Sicherheit erwiesen (vgl. A. proteus, Pelomyxa palustris, Gattung Paramoeba u. a.).

---

*) Zweikernig sind A. diploidea Hartmann & Nägler, eine Erdamöbe, welche aber auch aus dem Darminhalt von Eidechsen gezüchtet wurde, und Pelomyxa binucleata Gruber. Bei vegetativen Teilungen teilen sich beide Kerne gleichzeitig. Bei A. diploidea werden die beiden Kerne als die nicht verschmolzenen Kerne der beiden Gameten gedeutet. Sie verschmelzen erst, wenn zwei Tiere sich gemeinsam encystiert haben, in jedem derselben; die Synkaryen sollen je zwei Reduktionsteilungen durchmachen. Die beiden Verschmelzungsprodukte dagegen legen sich bei der Kopulation nur aneinander, so daß die Zygote wiederum zweikernig ist.

Viele Gattungen und Arten, teils in Wasser oder feuchter Erde freilebend, teils parasitisch. Die Gruppe wird in einem Spezialaufsatz behandelt; wir beschränken uns demnach auf wenige Vertreter.

Gattung: **Amoeba.**

Amoeba proteus Pallas. 200—250 μ groß, in stehenden Gewässern, besonders in leicht faulenden, nicht selten. Deutliche Sonderung in Ekto- und Entoplasma, letzteres mit sog. Eiweißkugeln (Schubotz) und anderen Einschlußkörpern. Frißt kleine Tiere und Pflanzen. Sehr großer Kern, ungefähr von der Gestalt eines menschlichen Erythrocyten, mit kräftiger Membran, gewöhnlich deutlichem Binnenkörper und einer Lage peripherer, sehr großer, auffallender Chromatinkörner in der Kernsaftzone (Außenkern). Häufig finden sich zweikernige, weit seltener bis fünf- und sechskernige Individuen. Vermehrung durch Zweiteilung. Mitose und geschlechtliche Vorgänge unbekannt; multiple Vermehrung in Cysten sehr wahrscheinlich; es sind amöboide, aber auch flagellatenartige Teilsprößlinge angegeben worden (Calkins, Scheel, Metcalf u. a.).

Gattung: **Entamoeba.**

Schaudinn (1903) lehrte im menschlichen Darm zwei Amöben unterscheiden, deren eine (Entamoeba coli) ungefährlich ist, die andere (E. histolytica) dagegen die Erregerin der Tropendysenterie. Neuerdings wird es wahrscheinlich, daß in fast sämtlichen bisher bekannten Fällen die Entamoeba tetragena Viereck als der Erreger der Tropendysenterie zu betrachten ist. E. coli (Fig. 28), von E. tetragena dadurch unterscheidbar, daß bei E. coli eine Sonderung von Ekto- und Entoplasma in der Ruhe nicht zu erkennen ist, bei E. tetragena dagegen auch bei ruhenden Individuen zutage tritt, vermehrt sich durch Zweiteilung (Fig. 28 2, 3a), sowie durch Zerfall (dabei multipler Kernzerfall, Schaudinn) in 8 kleine Amöben, in freiem Zustand (3—5). Diese ungeschlechtlichen Vermehrungsvorgänge laufen wohl stets mehrmals nacheinander ab (punktierte Linie von 5 nach 1). In einkernigen Cysten findet Autogamie statt (6—12). Der Kern teilt sich in 2; zwischen ihnen entsteht eine plasmafreie Zone [reduzierte Gametenbildung (7, 8)]. Die beiden Kerne geben Chromidien ab (8), aus denen sich die zwei Gametenkerne rekonstruieren (9), während die beiden ursprünglichen Kerne entweder ganz aufgelöst oder ausgestoßen werden. Doch kann der Vorgang auch etwas anders verlaufen. Darauf bilden die zwei Gametenkerne je zwei Reduktionskerne (10), welche zugrunde gehen. Jetzt verschwindet die Lücke im Plasma, die zwei reduzierten Kerne bilden zwei parallele Spindeln, deren gegenüberliegende Pole, wie bei der Infusorienkonjugation, miteinander verschmelzen (11, 12). Die beiden Verschmelzungsprodukte (Doppelbefruchtung, vgl. S. 24 und 138) oder Synkaryen teilen sich je zweimal, so daß die Cyste zuerst vier-, dann achtkernig wird (13).

In Analogie mit den Verhältnissen bei Sporozoen kann man die ungeschlechtliche Zerfallsteilung in 8 Tochtertiere als Schizogonie, die auf die autogame Doppelbefruchtung folgenden Kernteilungen der Synkaryen als Sporogonie bezeichnen (vgl. S. 73). Die achtkernigen Cysten (13) vermitteln die Infektion. Die Infektions-

cysten der E. tetragena sind vierkernig. Ferner sind beim Menschen aus dem blutigen Schleim oder Urin des erkrankten Urogenitalapparates (E. urogenitalis BAELZ), aus Geschwülsten (E. kartulisi), aus dem Mund (E. buccalis PROWAZEK), der Lunge (A. pulmonalis ARTAULT u. a.) Entamöben beschrieben worden. Endlich eine

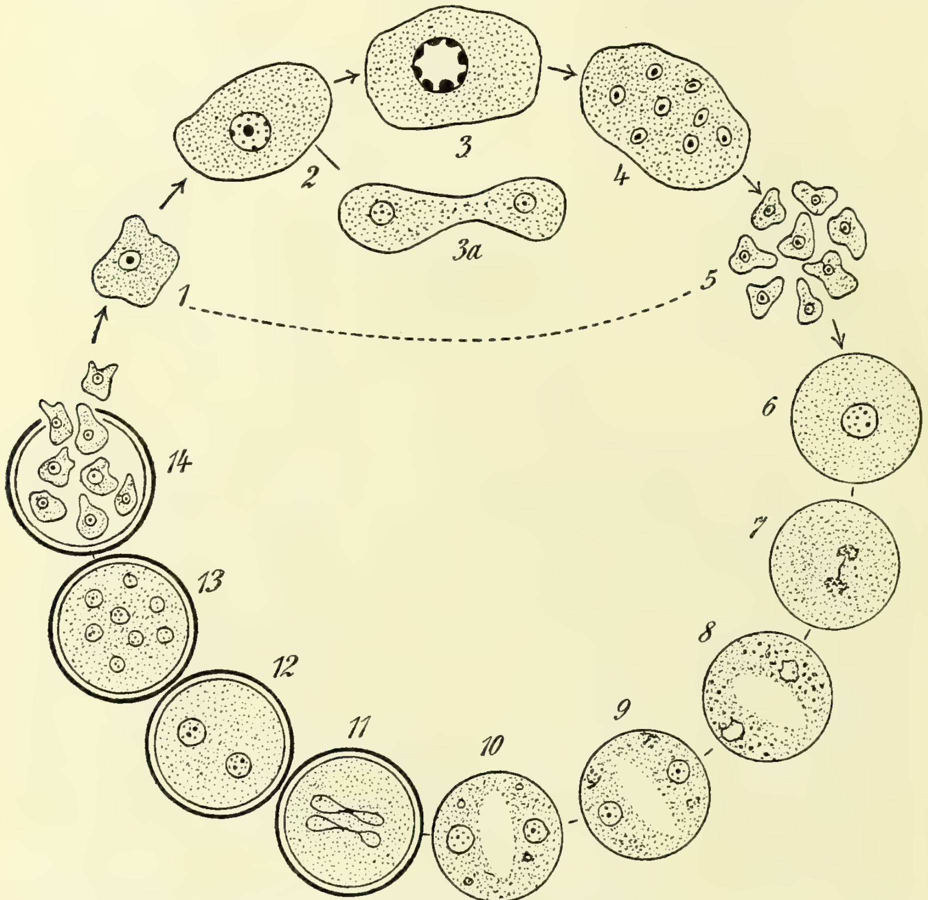


Fig. 28. Zeugungskreis von Entamoeba coli LÖSCH em. SCHAUDINN. Erklärung im Text. Schematische Abbildung nach HARTMANN.

ziemlich große Anzahl aus anderen Wirten (E. muris, ranarum, testudinis, bovis, blattae etc.), die nur zum Teil genauer untersucht sind. — Genaueres siehe in HARTMANNS Spezialaufsatz dieses Bandes.

Gattung: **Pelomyxa** GREEFF.

Meist große Amöben, zwei- bis vielkernig, ausgezeichnet durch den Mangel auffälliger Pseudopodien; der ganze Körper stellt bei der Bewegung sozusagen ein einziges Pseudopodium dar. Plasma stets mit Steinchen und anderen Einschlüssen angefüllt, darunter besonders die sog. Glanzkörper, die aus glykogenartiger Substanz bestehen. Bei der vegetativen Teilung von P. binucleata GRUBER teilen sich beide Kerne gleichzeitig mitotisch. Bei der viel-

kernigen P. palustris GREEFF beschrieb BOTT einen Entwickelungszyklus mit kleinen heliozoenartigen Merogameten. — Im Schlamm von Süßwässern.

Gattung: **Paramoeba** SCHAUDINN.

Paramoeba eilhardi SCHAUDINN. Gekennzeichnet durch den sog. Nebenkörper, der sich im Amöbenstadium gesondert neben dem Kern teilt. Gelegentlich entstehen im encystierten Tier viele Kerne, neben jedem ein Nebenkörper. Dann schlüpfen aus der Cyste viele zweigeißelige cryptomonasartige Flagellaten aus, die einen Nebenkörper und einen Kern führen und später zwei gelbbraune Chromatophoren ausbilden. Im Flagellatenstadium verhält sich der Nebenkörper nach SCHAUDINN bei der Teilung wie ein Centrosom (vgl. S. 17): er teilt sich früher als der Kern, seine beiden Teilhälften bilden die Pole der Kernspindel*). Nachdem die Flagellaten sich so vermehrt haben, werfen sie die Geißeln ab, reduzieren die Chromatophoren und bilden sich zu Paramöben um. — P. chaethognathi GRASSI und P. pigmentifera GRASSI aus der Leibeshöhle mariner Pfeilwürmer (Sagitta), wo sie zur Zeit der Reife der männlichen Geschlechtsprodukte im Schwanzteil der Leibeshöhle vorkommen. JANICKI (1912) beobachtete bei diesen beiden Arten die Teilung der Amöbenformen, sowie Schwärmer; er fand im Gegensatz zu SCHAUDINN (P. eilhardi) die Teilung des Nebenkörpers völlig unabhängig von der Kernteilung, sowohl bei dem Tier selbst, wie auch bei den Schwärmern (Fig. 29, 30).

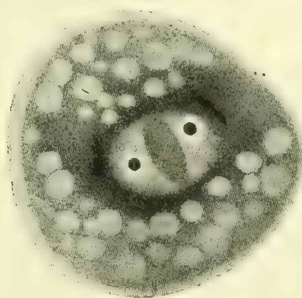


Fig. 29.







Fig. 30.

Fig. 29. Paramoeba chaetognathi GRASSI. Teilungsstadium. In der Mitte der ruhende Nebenkörper, welcher Mittelstück und zwei Centrosomen erkennen läßt. Rechts und links vom Nebenkörper die Tochterplatten des Kerns. Vergr. 2400. Nach JANICKI.

Fig. 30. Gameten von Paramoeba pigmentifera GRASSI. b und c Teilung derselben; oben teilt sich der stark gefärbte Nebenkörper, unten der Kern. Vergr. 3000. Nach JANICKI.

Paramoeba hominis CRAIG, menschlicher Darmparasit, der, gelegentlich mit E. histolytica vergesellschaftet, von CRAIG auf den Philippinen vorgefunden wurde.

*) Vgl. das analoge Verhalten des Zentralkorns der Heliozoen bei der Teilung von Akanthocystis u. a., sowie bei der Knospenbildung von Akanthocystis und Wagnerella.

2. Ordnung: **Heliozoa** Haeckel.

Meist kugelrunde Rhizopoden mit allseitig wie Strahlen ausgestreckten Pseudopodien, die häufig von Achsenfäden gestützt sind. Die Achsenfäden endigen entweder frei an der Grenze des Ektoplasmas gegen das Entoplasma (Aktinosphaerium) oder dringen ins Entoplasma ein. In diesem Fall sitzt entweder jeder mit kappenförmiger Verbreiterung je einem Kern auf (Camptonema) oder alle endigen gemeinsam an dem einen vorhandenen Kern (Aktinophrys sol); endlich können sie alle von dem sogenannten Zentralkorn (Fig. 31, 32) entspringen (Akanthocystis, Raphidiophrys, Wagnerella),



Fig. 31. Kopf und obere Partie des Stieles von Wagnerella borealis M. Dünne Generation. In der Mitte das Zentralkorn. Die Achsenfäden der Pseudopodien und die Strahlen im Stiel konvergieren zum Zentralkorn. Nach Margarete Zülzer.

welches mitten im Plasma liegt. Ein bis viele Kerne. Einigen Gruppen kommen Skelette von Kieselsäure zu: Gitterkugeln (Desmothoraka), radiäre, seltener tangentiale Stacheln, Plättchen etc. (Chalarothoraka). Andere haben nur Gallerthüllen (Chlamydophora), wieder andere sind, außer im encystierten Zustand, ganz nackt (Aphrothoraka). Das Plasma ist meist in zwei konzentrische Schichten, grobvakuoliges Ektoplasma und feiner vakuolisiertes Entoplasma, differenziert. Kontraktile Vakuolen im Ektoplasma. Wenige Arten sind gestielt (Clathrulina, Wagnerella u. a.); die meisten schweben frei und bewegungslos mit strahlenartig ausgebreiteten Pseudopodien im Wasser. Manche Formen vermögen auf der Unterlage zu kriechen. Sie zeigen dann Pseudopodien nur auf der freien Oberfläche; manchmal aber rollen sie sich, auf den Spitzen der Pseudopodien ruhend, ruckweise vorwärts (z. B. Camptonema nutans Schaudinn, deren Pseudopodien nutierende sowie Knickbewegungen, letztere bei der Nahrungsaufnahme, ausführen können).

Die vegetative Fortpflanzung ist Zweiteilung oder Knospung. Aus den Knospen entstehen z. B. bei Akanthocystis zweigeißelige Flagellaten. Isogame Kopulation resp. Autogamie

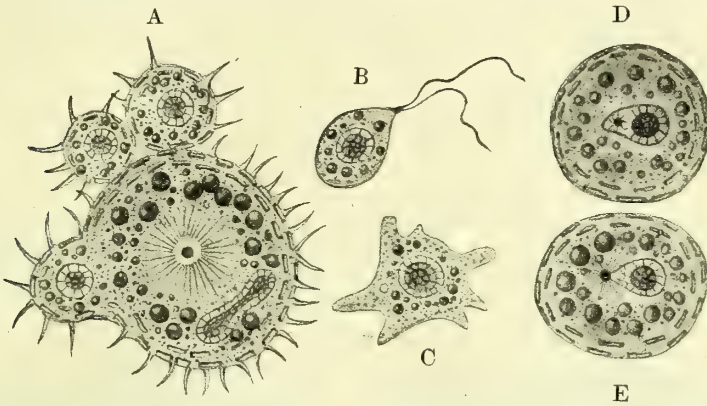


Fig. 32. Akanthocystis aculeata. A Knospenbildung. B aus einer Knospe entstandener Schwärmer mit 2 Geißeln. C der Schwärmer ist amöboid geworden. D, E Neubildung eines Zentralkorns in der Knospe von dem Kern aus. Nach SCHAUDINN.

sowohl erwachsener (Hologameten) wie jugendlicher Stadien (Merogameten) mehrfach nachgewiesen.

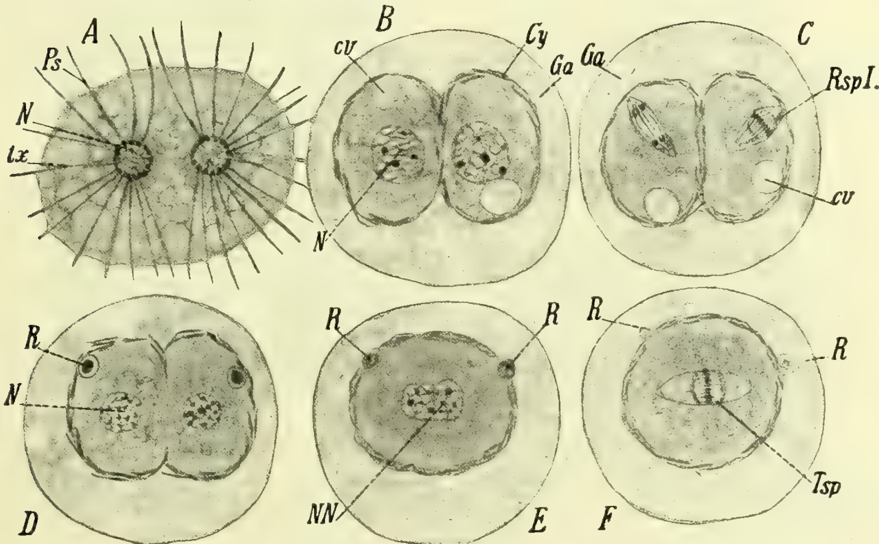


Fig. 33. Isogame Kopulation bei Aktinophrys sol. A Vereinigung der Gameten. B Beginn der Encystierung, die Kopulationscyste ist in E fertiggestellt. C, D Reduktion der Gametenkerne, E Kernkopulation, F erste Teilungspindel des Synkaryons. *Ps* Pseudopodien, *tx* dessen Achsenfäden, *N* Kern, *cv* kontraktile Vakuole, *Ga* Gallerthülle, *Cy* Kieselcyste, *RspI* erste*) Richtungsspindel, *R* abgeschnürter Richtungskern, *NN* Synkaryon, *Tsp* Teilungsspindel. Nach SCHAUDINN.

---

*) SCHAUDINN gab später an, daß auch eine zweite Richtungsspindel gebildet würde; in den hier reproduzierten Zeichnungen hat er sie noch nicht dargestellt.

Besonderes Interesse beansprucht das Zentralkorn (Fig. 31, 32). Bei der vegetativen Teilung teilt es sich stets mit, manchmal unabhängig vom Kern; in anderen Fällen bilden die Teilhälften des Zentralkorns nach Art von Centrosomen die Spindelpole der Kernmitose. — Bei der Knospung (Fig. 32) bleibt das Zentralkorn des knospenden Tieres intakt. Jede einzelne Knospe bildet ihr Zentralkorn von ihrem Kerne aus neu (D, E). (Akanthocystis nach Schaudinn, Keysselitz; Wagnerella nach Zülzer).

Das bekannteste Beispiel für isogame Kopulation von Hologameten ist Aktinophrys sol (Schaudinn 1896) (Fig. 33). Zwei Tiere encystieren sich gemeinsam, nachdem sie ihre Pseudopodien eingeschmolzen haben (A, B). Die Kerne machen ein Spiremstadium durch und bilden durch mitotische Teilung Richtungskörper (B, C, D). Dann verschmelzen die reduzierten Kerne (E). Die Zygote

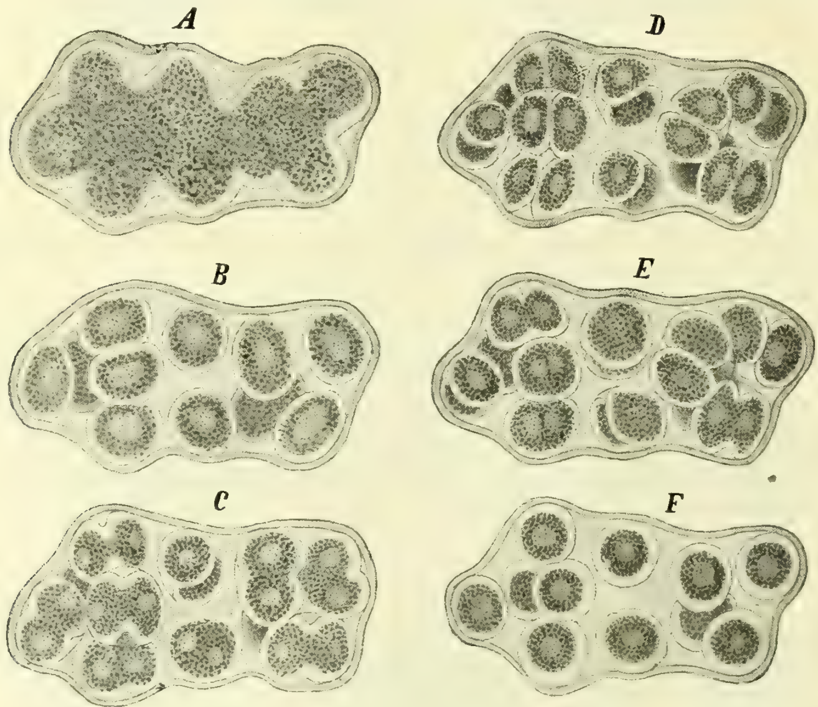


Fig. 34. Pädogamie bei Aktinosphaerium eichhorni Ehrbg. A Muttercyste, B Primärcysten, C, D deren Teilung in Sekundärcysten, E, F pädogame Kopulation der beiden Geschwistercysten (Sekundärcysten), F Zygoten. Nach R. Hertwig (nach dem Leben). Gallerthülle der Muttercyste schematisch eingezeichnet aus Lang.

geht, eventuell nach ein- bis zweimaliger Teilung (F), in den Ruhezustand über. Später gehen aus den 1—4 Tochtercysten je eine junge Aktinophrys hervor. Daneben kommt solitäre Encystierung einzelner Tiere vor; Distaso glaubt Autogamie nachgewiesen zu haben.

Bei dem vielkernigen Aktinosphaerium (Fig 34 A—F) liegt isogame Pädogamie jugendlicher einkerniger Gameten vor. Ein Tier encystiert sich (Muttercyste) und löst den größten Teil

seiner Kerne auf (A). Dann bilden sich in der Muttercyste so viel Primärcysten, als noch Kerne vorhanden sind (B); jede Primärcyste teilt sich nach einer Mitose ihres Kernes in zwei Sekundärcysten (C, D); der Kern der Sekundärcyste macht zwei Reduktionsteilungen durch, bei deren erster aus dem Kern Centrosomen gebildet werden. Darauf verschmelzen je zwei Schwester-Sekundärcysten in ihrer gemeinsamen Gallerthülle, ebenso ihre reduzierten Kerne (E, F). Nach mehreren metagamen Kernteilungen kriecht ein mehrkerniges Aktinosphaerium aus der Zygote.

Bei Wagnerella borealis (Fig. 31) beobachtete Margarete Zülzer zwei Formtypen, die sie für zwei Generationen (geschlechtliche und ungeschlechtliche) nach Art der marinen Foraminiferen hält. Beide vermögen sich durch Teilung (der Kern wandert durch den Stiel in den Kopf; Zentralkorn und Kern teilen sich) zu vermehren. Die dünne Generation (geschlechtliche?) vermehrt sich außerdem durch Knospenbildung. Der polyenergide Kern liefert Teilkerne mit je einem Zentralkorn. Gelegentlich bildet die dünne Generation auch Sporen, deren Kerne aus Chromatinkörnchen entstehen, welche vom Mutterkern stammen. Der Mutterkern geht zugrunde und die Sporen schwärmen aus, nachdem sie zwei Geißeln gebildet haben; vielleicht sind es Gameten. Vermutlich entsteht die dicke (ungeschlechtliche?) Generation aus der Zygote. Diese dicken Tiere vermögen sich auch zu teilen; daneben können sie sich durch eine Art von Schizogonie vermehren; Die Wagnerella zerfällt in viele einkernige Plasmaportionen unter Hinterlassung eines Restkörpers mit dem Zentralkorn. —

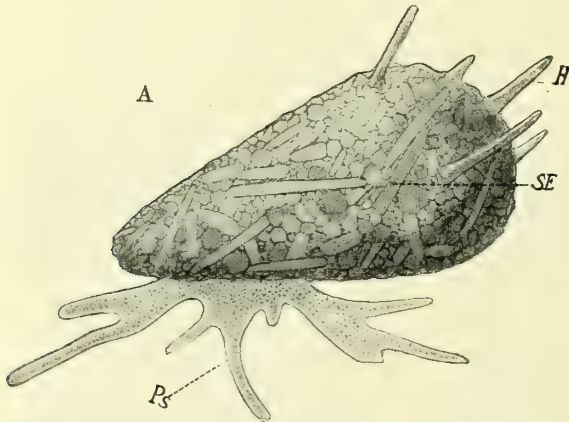
Marine und Süßwasserformen, die auf Grund der Beschaffenheit resp. des Fehlens von Hüllbildungen (vgl. oben) in 4 Unterordnungen eingeteilt werden (Hertwig und Schaudinn).

3. Ordnung: **Foraminifera** d'Orbigny.

Die Foraminiferen (Thalamophoren) sind durch den Besitz typischer Schalen oder Gehäuse charakterisiert. Bei Heliozoen und Radiolarien kommen nur Stacheln und Gitterkugeln etc. vor; typische Gehäuse sind unter den Rhizopoden allein den Foraminiferen eigentümlich. Die Süßwasserbewohner und wenige marine Formen haben Gehäuse aus organischer Substanz, welche häufig durch Verkieselung oder durch Einlagerung von Fremdkörpern verfestigt sind. Diese Schalen haben eine einzige Kammer mit einer großen Oeffnung (Monothalamia). Die meisten marinen Vertreter dagegen (Polythalamia) haben mehrkammerige Kalkschalen, deren Wände solide und porzellanartig (Imperforata) oder von vielen feinen Poren durchbohrt sind (Perforata). Der Weichkörper füllt die Schale mehr oder weniger aus. Die Pseudopodien der Süßwasserformen sind meist lobos oder filos, selten echte Rhizopodien. Die ausschließlich marinen Polythalamien dagegen haben sämtlich Rhizopodien. Kontraktile Vakuolen sind bei den Süßwasserformen weit verbreitet. Ernährung holozoisch; oft werden Nahrungskörper, welche größer als die Schalenöffnung sind, außerhalb des Körpers von den Pseudopodien verdaut. Paulinella führt blaugrüne Chromatophoren.

Bei Foraminiferen ist ein sehr charakteristischer Generationswechsel ausgeprägt. Die Stadien vor und nach der Befruchtung können sich sowohl durch den Schalentypus wie durch die Chromatinverhältnisse unterscheiden.

Bei Monothalamien ist die vegetative Vermehrung meist einfache Zweiteilung oder die eigentümliche „Knospungsteilung“: Die Hälfte des Plasmas fließt aus der mütterlichen Schale und umgibt sich mit einer neuen Schale. Dann erfolgt Kernteilung, ein Tochterkern wandert in das Tochtertier. Für Centropyxis und Chlamydophrys wies Schaudinn auch geschlechtliche Vorgänge nach. Centropyxis (Fig. 35): Der Kern des vegetativen Stadiums degeneriert; das von Chromidien erfüllte Tier verläßt die Schale und zerfällt in amöboide Teilstücke, die nach einiger Zeit aus den Chromidien einen Kern bilden und sich mit einer Schale umgeben. Sie stellen die Makrogameten dar; andere Chromidialamöben werden durch weitere Teilungsvorgänge zu Mikrogameten; beide Gametensorten unterscheiden sich im Schalenbau von den vegetativen Formen. Die anisogame Kopulation wurde beobachtet. — Isogame Kopulation flagellatenartiger zweigeißeliger Gameten beschrieb Schaudinn für Chlamydophrys.



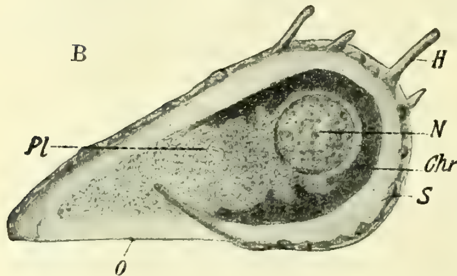


Fig. 35. Centropyxis aculeata Ehrenberg. Monothalamie mit Fremdkörperschale; aus dem Süßwasser. B optischer Schnitt durch das gefärbte Objekt. *Ps* Pseudopodien. *H* Stacheln der Schale, *SE* zum Schalenbau verwendete Fremdkörper. *N* Kern, *Pl* Plasma, *S* Fremdkörperschale, *Chr* Chromidien in der für die vegetativen Stadien charakteristischen Anordnung. Nach Doflein.

Bei Polythalamien besteht ebenfalls Generationswechsel; nur pflegt anstatt der vegetativen Teilung sogenannte Embryonenbildung (Agamogonie) zu erfolgen. Auch hier entstehen die Geschlechtskerne aus Chromidien, während der vegetative „Prinzipalkern“ zugrunde geht. Bei Polystomella z. B. entsteht aus der Zygote die sogenannte mikrosphärische Generation (Agamont; kleine Zentralkammer; infolge mitotischer Kernteilungen vielkernig; Fig. 36 I). Nachdem die Kerne zu Chromidien aufgelöst sind, werden die sogenannten Embryonen gebildet (I), welche also zuerst nur Chromidien enthalten, aus denen

sie dann einen Kern bilden. Sie wachsen zur makrosphärischen Generation (Gamont, einkernig [Prinzipalkern], Fig. 36 II) heran. — Später degeneriert der Prinzipalkern, aus dem Chromidium

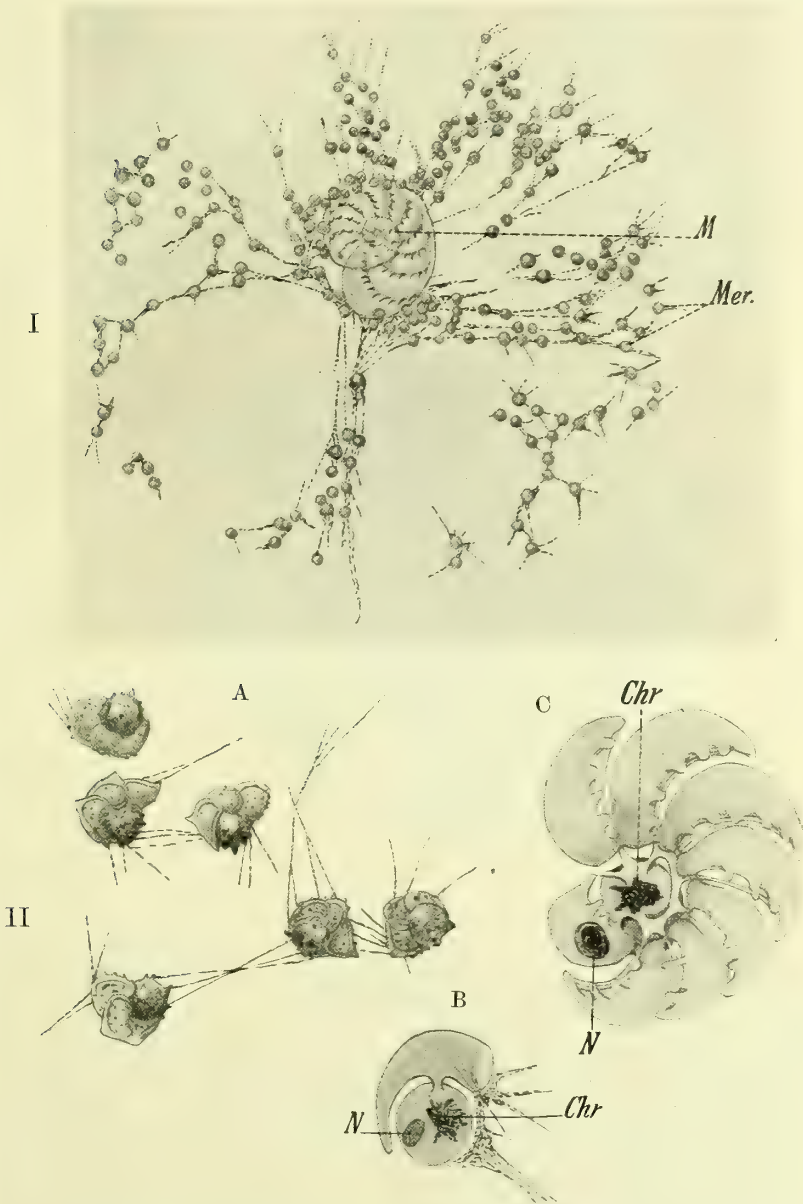


Fig. 36. Polystomella crispa. I Mikrosphärische Generation, *M* (Agamont) in Embryonenbildung. Die Embryonen (*Mer*, junge Gamonten) kriechen von dem Muttertier weg. II Heranwachsen der jungen Embryonen zu makrosphärischen Tieren (Gamonten). A junge Gamonten mit wenigen Schalenkammern, B entkalkter 2-kammeriger Gamont, C entkalkter älterer Gamont. *Chr* Chromidium, *N* Kern. Nach Lister.

entstehen Geschlechtskerne, um welche sich Plasmaportionen abschnüren, die nach je zwei Reduktionsteilungen zu zweigeißeligen Isogameten werden. Kopulation beobachtet. Winter fand gleiche Verhältnisse bei Peneroplis. Bei dem marinen Trichosphaerium (Schaudinn 1899) liegen die Verhältnisse insofern noch komplizierter, als beide Generationen, der Agamont (Schizont) wie der Gamont (Sporont) sich nebenher durch einfache oder mehrfache Teilung des vielkernigen Plasmas (Zweiteilung, Vielfachteilung) vermehren können. Systematisch dagegen ist das Trichosphaerium, das keine typische Schale, sondern nur einen Mantel von Kalkstäbchen, dazu keine Rhizopodien, sondern ausschließlich tastende Pseudopodien besitzt, wohl den Monothalamien einzureihen.

Außerordentlich formenreiche Ordnung mit vielen Familien und Arten. Erwähnung verdient Chlamydophrys stercorea Cienkowsky (Fig. 37). Die Fortpflanzungserscheinungen wurden oben gestreift. Die aus der Zygote hervorgehende Cyste entwickelt sich nur, wenn sie den Darm eines Tieres (Mensch, Maus) passiert (Schaudinn 1903). In den Faeces schlüpft die Amöbe aus und umhüllt sich mit einer Schale. Manchmal verläßt sie die Cyste schon im Darm, bildet, besonders bei alkalischer Reaktion des Dickdarminhalts, schon dort die Schale und vermehrt sich normal, oder in atypischer Weise, wobei dann auch die Schalenbildung unterbleibt; derartige Brut geht zugrunde. Als solche Degenerationsprodukte faßt Schaudinn die 1896 von ihm beschriebene Leydenia gemmipara aus der Ascitesflüssigkeit des Menschen auf, wo sie als gelegentlicher Kommensale vorkommt (vgl. v. Leyden & Schaudinn 1896).

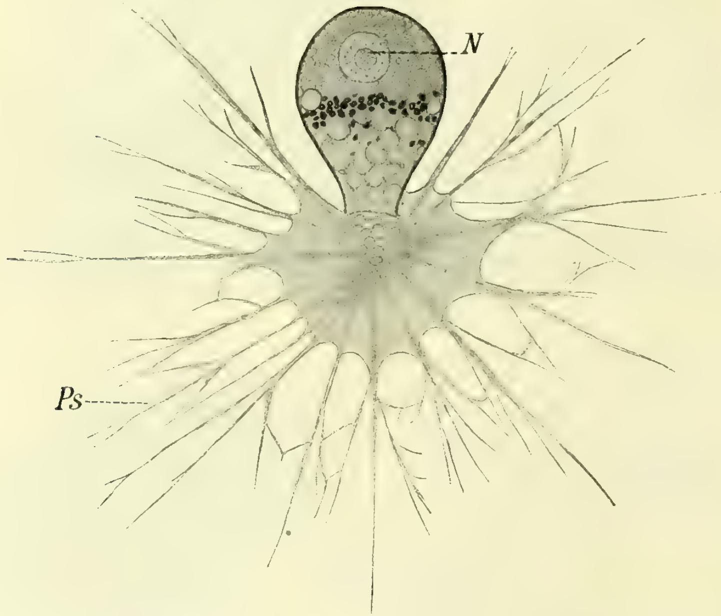


Fig. 37. Chlamydophrys stercorea Cienkowsky. *N* Kern, *Ps* Pseudopodien. Nach einer Schaudinnschen Zeichnung aus Doflein.

4. Ordnung: **Radiolaria** Müller.

Ausschließlich freilebende, marine Rhizopoden, welche vor allen anderen Gruppen durch den Besitz einer Zentralkapselmembran ausgezeichnet sind. Dieselbe ist eine in verschiedener Weise durchlöcherte (vgl. unten), oft recht derbe, aus organischer Substanz bestehende Hülle, welche den lebenswichtigsten*) Teil des Tieres, das intrakapsuläre Plasma mit dem Kern, resp. den Kernen umschließt. Das Plasma der Zentralkapsel steht vermittels der Oeffnungen in der Membran mit dem extrakapsulären Weichkörper in Verbindung, in dessen Plasma gewöhnlich ansehnliche Gallertmassen eingelagert sind. Auf der Oberfläche der Gallertschicht bildet das extrakapsuläre Plasma meist retikuläre Pseudopodien. Die Mehrzahl der Formen ist durch den Besitz von Kieselsäureskeletten (vgl. Fig. 38) der verschiedensten Ge-

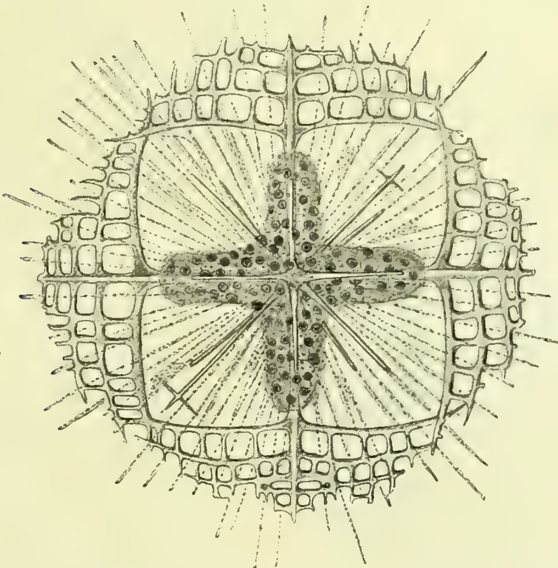


Fig. 38. Lithoptera elegans Haeckel. Aus Doflein.

stalt ausgezeichnet; nur die Stacheln der Akantharien bestehen aus Strontiumsulfat. An charakteristischen Einschlüssen sind die Oelkugeln zu nennen. In vielen Formen leben symbiotische Zooxanthellen. Die Ernährung ist holozoisch; größere Formen (Thalassicola) vermögen sogar kleinere Metazoen zu bewältigen. Kontraktile Vakuolen fehlen bei sämtlichen Vertretern der ausschließlich marinen Gruppe. Die Radiolarien sind planktonische Organismen, welche in den verschiedensten Tiefen frei im Wasser schweben. Die koloniebildenden Formen wie Collozoum oder Sphaerozoum vermögen nach Brandt (1885) aktiv auf- und absteigende Bewegungen auszuführen. Die plasmatischen Teile und wahrscheinlich auch die Oelkugeln sind

*) Die durch Präparation isolierte Zentralkapsel, z. B. von Thalassicola, vermag den extrakapsulären Weichkörper zu regenerieren; der letztere dagegen, der Zentralkapsel beraubt, geht zugrunde.

schwerer als das Wasser. Die Schwebefähigkeit beruht auf dem Reibungswiderstand durch Vergrößerung der Oberfläche (Schwebstacheln, Pseudopodien) und auf dem geringen spezifischen Gewicht der Gallerte und der Vakuolenflüssigkeit. Wenn Brandt (1885) Vakuolen ausstach, so sank die vakuolenführende Partie der Kolonie herab.

Die einen Radiolarien findet man stets einkernig, die anderen gewöhnlich vielkernig. Durch die zahlreichen Untersuchungen von Hertwig, Brandt, Borgert, Haecker, Hartmann, Huth u. a. wird es sehr wahrscheinlich, daß bei allen Radiolarien ein typischer Generationswechsel besteht. Alle Radiolarien sind danach im jugendlichen Zustand einkernig und werden später vielkernig, manche frühzeitig, manche sehr spät. Bei letzteren, welche also die längste Zeit ihres Lebens einkernig angetroffen werden, besitzt der Kern erwachsener Zustände sehr bedeutende Größe und abweichenden Habitus. Diese großen Kerne müssen als polyenergid (Hartmann, 1909) aufgefaßt werden und sind der Gesamtheit der Kerne vielkerniger Formen homolog. — Vor der Schwärmerbildung aber werden alle Radiolarien vielkernig.

Die agame Fortpflanzung kann bei nackten Formen oder solchen mit sehr einfachem Skelett eine gewöhnliche Zweiteilung sein. Zuerst teilt sich der Kern, dann die Zentralkapsel, endlich der übrige Weichkörper; dabei kann die Kernteilung mitotisch oder amitotisch verlaufen. Es scheint, als ob am gleichen Individuum sogar beide Teilungsmodi miteinander abwechseln können. So beschrieb Borgert (1900, 1907) eine Mitose des riesigen polyenergiden Kerns der Aulakantha scolymantha (Fig. 39), wobei viel mehr als 1000 Chromosome — die Anzahl ist stark variabel —

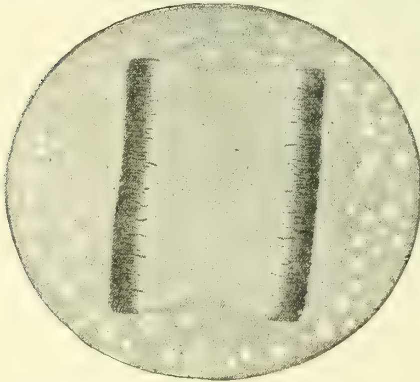


Fig. 39. Zentralkapsel von Aulakantha scolymantha Haeckel in Kernteilung; links und rechts die auseinanderrückenden Tochterplatten mit einer riesigen Anzahl von Chromosomen. Nach Borgert aus Gurwitsch.

gebildet werden, die sich vor der Fertigstellung der Tochterplatten je zweimal längsteilen. Sehr wahrscheinlich werden die Tochterspalthälften auf verschiedene Pole verteilt, die Enkelhälften bleiben beieinander. So erhöht sich bei der Mitose die Chromosomenanzahl auf das Doppelte. Daneben kommt Amitose vor, wobei natürlich die Chromosomenanzahl halbiert wird. — Die vegetative Fortpflanzung wechselt mit Gamogonie ab, bei Aulakantha, wie gewöhnlich, Anisogamie. Der große Kern gibt nach Auflösung seiner Membran Chromatin in Gestalt der Chromosome an das Plasma ab, wobei sie sich mit einer Saftzone umgeben. Die so entstandenen Sekundärkerne teilen sich mitotisch und werden später, nachdem sie sich mit mehr oder weniger Plasma umgeben und voneinander entfernt haben, entweder zu Makro- oder zu Mikrogameten. Bei Aulakantha, Collosphäriden u. a. werden die zwei Gametensorten von verschiedenen

Individuen, bei allen Sphärozoiden und Thalassicola von demselben Individuum gebildet.

Anstatt der einfachen Zweiteilung kann, wohl besonders bei Formen mit komplizierten Skeletten, Isosporenbildung der vegetativen Fortpflanzung dienen. Auch hierbei scheint der riesige Kern resp. die zahlreichen Kerne sich, ähnlich wie oben beschrieben wurde, stets multipel zu teilen, und wohl sämtliche Beobachtungen sind mit der Anschauung zu vereinigen, daß die Kerne polyenergid sind und jedes sogenannte Chromosom einem Sekundärkern entspricht. Im einzelnen finden sich bei den verschiedenen Arten große Unterschiede. So können schon im Prinzipalkern kleine Bläschen auftreten, die vollkommen wie Sekundärkerne aussehen (Oroscena nach Haecker); die Sekundärkerne können bei der Anisosporenbildung von Thalassicola (wahrscheinlich bei der Mikrogametenbildung) nach Huth (1911) in „Schläuchen" angeordnet durch Poren der Kernmembran (R. Hertwig 1876) auswandern (Fig. 40) etc. — Bei Oroscena teilt sich nach Haecker (1907) der Prinzipalkern in einen Geschlechtskern, welcher auf multiple Weise Sporenmutterkerne bildet, die sich dann mitotisch teilen, und einen Dauerkern; dieser kann nach einiger Zeit von neuem die Veränderungen der Art durchmachen, wie der noch ungeteilte Prinzipalkern. So kann ein Tier mehrmals hintereinander Gametengenerationen produzieren. — Die Begeißelung der Radiolarienschwärmer ist verschieden; häufig finden sich sogenannte Kristalloide in den Schwärmern, sowohl in Iso- wie Anisosporen (Fig. 41 A—F).



Fig. 40. Stück eines Schnittes durch die Zentralkapsel von Thalassicola nucleata. Mikrogametenbildung (?). Aus dem polyenergiden Kern treten viele Sekundärkerne in schlauchförmiger Anordnung durch Poren der Kernmembran in das intrakapsuläre Plasma. — Originalabbildung nach Huth.

Den Ablauf des Generationszyklus denkt man sich wohl allgemein folgendermaßen: Aus der Zygote geht ein Radiolar hervor, das sich entweder durch einfache Teilung oder durch Bildung vegetativer Schwärmer (Isosporen) vermehrt. Aus den Isosporen entstehen Radiolarien, welche sich geschlechtlich fortpflanzen, d. h. Anisosporen (Gameten) bilden. Mit der Bildung der Zygote wäre der Zyklus geschlossen. Die Formen mit einfacher vegetativer Zweiteilung würden gelegentlich ohne weiteres zur Anisosporenbildung übergehen. Doch ist dieser ganze Ablauf vorläufig hypothetisch. Auf Beobachtungen beruht nur, was in den vorigen Abschnitten dargestellt wurde; in manchen Fällen wurde nicht einmal die Bildung von Iso- oder Anisosporen selbst beobachtet, sondern nur von den Kernvorgängen auf die eine oder andere

Schwärmsporenart geschlossen. Ebenso hat noch niemals die Entwickelung einer Isospore zum Radiolar beobachtet werden können. Andererseits gelang es Hartmann (Hartmann & Hammer 1909), bei Collozoum die Kopulation der anisogamen Schwärmer fast ganz zu beobachten. Das Schicksal der Zygote konnte aber auch hier noch nicht direkt verfolgt werden.

Wenn die Kerne und die Zentralkapseln sich mehrmals teilen, ohne daß der extrakapsuläre Weichkörper mitgeteilt wird, so kommt es zur Koloniebildung, wie sie bei den Polycyttaria sehr häufig ist (Collozoum inerme, Sphaerozoum punctatum u. a.).

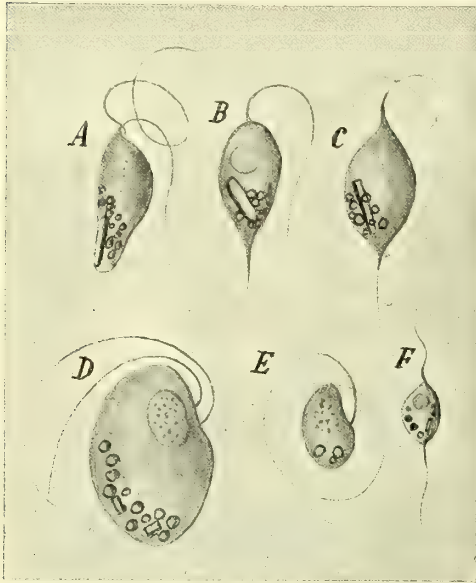


Fig. 41. Schwärmer von Radiolarien. A Isospore von Collozoum fulvum Brandt. B Isospore (?) von Myxosphaera coerulea Haeckel. C Isospore (?) von Siphonosphaera tenera Brandt, hinten ein unbeweglicher fadenartiger Fortsatz. D und E reife Makro- und Mikrospore von Collozoum inerme Müller, F dreigeißeliger Schwärmer von Xiphiakantha alata (Akanthometride). Vergr. 2000. Nach Brandt aus Lang.

Die systematische Einteilung der formenreichsten Ordnung der Protozoen berücksichtigt in erster Linie die Durchbohrungen der Zentralkapselmembran: Porulosa mit allseitig verteilten Poren, Osculosa mit entweder einem Porenfeld (Monopylea oder Nassellaria) oder einer großen pigmentierten, oft röhrig ausgezogenen Hauptöffnung, zu welcher zwei oder mehrere kleinere Oeffnungen kommen (Phaeodaria). Weitere systematische Merkmale sind das Vorhandensein oder Fehlen, Gestalt, Zusammensetzung des Skelettes usw. Auf nähere Beschreibung einzelner Arten soll hier nicht eingegangen werden.

5. Ordnung: **Mycetozoa** de Bary.

Die Mycetozoen zeigen auf gewissen Stadien (Myxamöben, Myxoflagellaten, Plasmodien) Beziehungen zu den Rhizopoden, bei welchen ja auch Flagellatenstadien in verschiedenen Ordnungen angetroffen wurden; dagegen erinnert die Art und Weise, in welcher das Plasmodium in besonderen Sporenbehältern die Sporen bildet, durchaus an pflanzliche Organismen. Aus diesem Grund werden sie von den Botanikern als Myxomyceten den Thallophyten zugerechnet.

Den kompliziertesten Entwickelungskreis haben diejenigen Formen, welche zur Unterordnung der Myxogasteres de Bary zusammengefaßt werden. Wenn Jahns Untersuchungen an Badhamia utricularis (1911) unwidersprochen bleiben, so stellen sich die Verhältnisse folgendermaßen dar: Zwei einkernige Myxamöben mit reduzierter Chromosomenanzahl (Gameten) verschmelzen mit-

einander: die Zygote wird durch Kernteilungen vielkernig und kriecht, amöboid beweglich, als sogenanntes Plasmodium umher. Begegnen sich mehrere Plasmodien, so können sie miteinander verschmelzen; in der Hauptsache aber beruht ihre oft enorme Vergrößerung auf aktivem Wachstum, indem Bakterien, Flagellaten, auch Entwickelungsstadien der eigenen Art (Myxamöben etc.) gefressen werden. Das Plasmodium hat in seinen Kernen, da es aus der Zygote entstanden ist, doppelt soviel Chromosome (diploide Generation) als die Gameten (haploide Generation). Das Plasmodium kann unter ungünstigen Umständen (z. B.

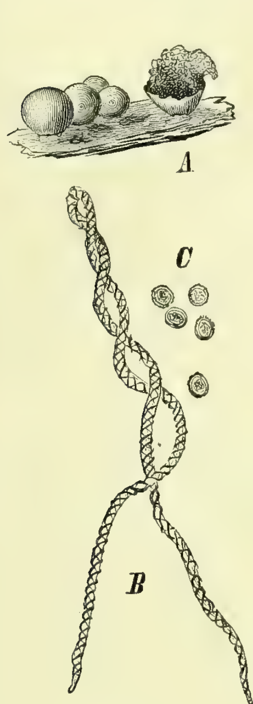


Fig. 42.

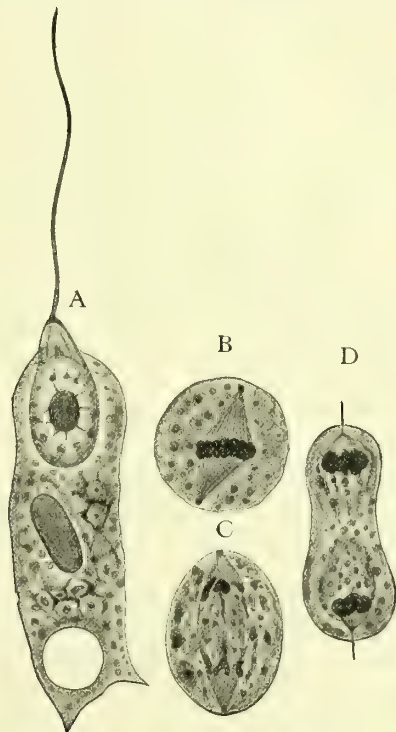


Fig. 43.

Fig. 42. Trichia varia. A mehrere geschlossene und ein geöffnetes Sporangium, Vergr. 6. B Elatere, C Sporen, Vergr. 250. Nach STRASBURGER.

Fig. 43. A Myxoflagellat von Amaurochaete atra. B—D Teilungsstadien des Myxoflagellaten von Stemonitis flaccida. Die Geißeln werden aus den Centrosomen der Kernspindel gebildet (D). Nach JAHN.

Trockenheit, hohe Temperatur) ein sogenanntes Sklerotium bilden: die Kerne sammeln sich zu Nestern, welche von Cellulosehüllen umgeben werden. Die Cysten verbacken miteinander; so gewinnt das Sklerotium hornige Konsistenz. In diesem Dauerzustand kann das Plasmodium jahrelang am Leben bleiben; bei erneuter Befeuchtung usw. entsteht aus dem Sklerotium das Plasmodium von neuem. — Gelegentlich bildet das Plasmodium kompliziert gebaute Fruchtkörper (Sporangien), mit oder ohne Peridium (Hülle), Capillitium (Füllmasse, aus sogenannten Elateren [Fäden] bestehend, die

durch hygroskopische Bewegungen die Sporen ausstreuen), Columella (Verlängerung des Stieles, an dem die Sporen aufgereiht sein können) etc. (Fig. 42). Der Sporenbildung geht eine einzige Reduktionsteilung voraus, welche die diploide Chromosomenanzahl der Sporenbildungszellen auf die Hälfte herabsetzt. Mithin sind alle weiteren Stadien, bis zur Zygote ausschließlich, haploid. Aus den Sporen gehen einzellige Myxamöben hervor, welche sich durch Teilung zu vermehren vermögen; gelegentlich können sie sich in Myxoflagellaten (Fig. 43) umwandeln, welche sich ebenfalls teilen, ja auch encystieren können; aus der Cyste kann dann eine Myxamöbe oder ein Myxoflagellat ausschlüpfen. Beide Stadien ernähren sich holozoisch oder saprozoisch und besitzen eine kontraktile Vakuole. Die Geißel ist oft, wie bei manchen Mastigamöben (vgl. S. 55), am Kern befestigt. Bei der Teilung gehen die Geißeln, ähnlich wie in der Spermatogenese des Schmetterlings Phalera bucephala u. a. der Schwanzfaden des Spermatozoons, aus den Centrosomen (S. 17) der Kernspindel hervor (Jahn, 1904, vgl. Fig. 43). — Endlich wandeln sich die Myxoflagellaten wieder in Myxamöben um, welche als Gameten zur Zygote verschmelzen.

Die Plasmodien finden sich, in sehr verschiedener Größe, auf oder in feuchtem, faulendem Holz, Gerberlohe, auf Pilzen und an anderen Orten. Sie ernähren sich ebenfalls holozoisch, führen niemals Chromatophoren und bilden Glykogen als Stoffwechselprodukt. Die Hüllen der Fruchtkörper und die Sklerotiengerüste etc. bestehen aus Cellulose.

Neben den Myxogasteres werden noch zwei weitere Unterordnungen unterschieden. Den Acrasieae (van Tieghem) fehlen die Myxoflagellatenstadien, sowie die komplizierteren Einrichtungen der Fruchtkörper, auch bilden sie keine echten Plasmodien; oft legen sich Myxamöben aneinander, ohne miteinander zu verschmelzen. Meist auf tierischem Kot. — Größere Bedeutung als Parasiten von Pflanzen und Insekten haben die Photomyxinae Schroeter. Die Kernverhältnisse sind hier noch kontrovers (vgl. Prowazek 1905, Maire & Tison 1909, u. a.). Vermutlich durch Rückbildung infolge des Parasitismus fehlen ihnen die Sporangien gänzlich. Hierher gehören:

Plasmodiophora brassicae Woronin, Erreger der als Kohlhernie bekannten Krankheit unserer wichtigsten Gemüsearten. Die Myxoflagellaten dringen in die Wurzeln der Pflanze ein und wandeln sich in der Wirtszelle zu Myxamöben um. Später vereinigen sich mehrere Myxamöben zu einem Plasmodium, welches zur Sporenbildung übergeht. Die befallenen Pflanzenzellen werden stark geschädigt und sterben ab. Die nach dem Tode der Pflanze aus den freigewordenen Sporen hervorgehenden Myxoflagellaten vermitteln die Neuinfektion. — Weitere Gattungen pflanzlicher Parasiten sind Sorosphaera Schroeter und Tetramyxa Goebel.

Sporomyxa scauri Léger in dem Käfer Scaurus tristis (Fettkörper, männliche und weibliche Geschlechtsorgane und frei im Blut). Mycetosporidium talpa Léger & Hesse aus dem Darmepithel des Käfers Otiorhynchus fuscipes Bl. Die Sporen geraten in das Darmlumen und werden mit den Exkrementen entleert. Die genannten Formen rufen wohl starke Zerstörungen der Gewebe, aber keinerlei Zellvermehrung oder Zellwucherung hervor.

3. Klasse: Sporozoa Leuckart.

Ausschließlich parasitische Protozoen, welche im erwachsenen vegetativen Zustande keinerlei dauernd differenzierte Bewegungsorganellen, also weder Geißeln noch Cilien besitzen. Manchen Formen (Neosporidien, Schizonten von Plasmodium u. a.) kommt amöboide Beweglichkeit oder Metabolie zu.

Wie bei den meisten Endoparasiten, die Metazoen mit eingerechnet, spielt sich der ganze Entwickelungskreis fast niemals innerhalb eines und desselben Wirtstieres ab. Fast stets geraten die Parasiten während des Ablaufs eines geschlossenen Generationszyklus aus einem Wirtstier in ein anderes derselben Art, wobei zwei Wege möglich sind. Entweder ist ein Aufenthalt in der freien Natur eingeschaltet; oder die Parasiten passieren eine andere, meist dem Wirbeltier sehr entfernt verwandte Tierart, den Ueberträger, analog wie wir es bei Trypanosomen kennen lernten, wo ein blutsaugendes Insekt (Ueberträger) durch seinen Stich die Trypanosomen von einem Wirbeltier auf ein anderes überträgt (Wirtswechsel).

Der erstere Fall ist der bei weitem häufigere. Diejenigen Stadien, welche aus dem Wirtstier in die freie Natur geraten, bedürfen schützender Hüllen. So werden die meist zahlreichen, häufig in Cysten eingeschlossenen sogenannten Sporen produziert, beschalte Fortpflanzungskörper, welche der Klasse den Namen gegeben haben.

Im zweiten Falle (Wirtswechsel), wo es sich fast*) stets um Blutparasiten (Hämosporidien, Hämogregarinen, Leukocytogregarinen und die übrigen im „Anhang zu den Coccidien" behandelten Formen) handelt, fehlen die Sporenhüllen.

Wohl bei allen Sporozoen besteht ein typischer Generationswechsel, wobei sich fast stets Beziehungen zwischen den einzelnen Etappen desselben und dem Aufenthaltsorte der Stadien finden lassen. Des Näheren können diese Beziehungen erst bei den beiden Unterklassen Schaudinns, den Telosporidia und Neosporidia, diskutiert werden. Rein von biologischen Gesichtspunkten geht Dofleins Unterscheidung zweier Fortpflanzungsperioden aus, der multiplikativen, welche die Vermehrung im gleichen Wirtstier besorgt (Autoinfektion), und der propagativen, welche der Verbreitung auf mehrere Wirtstiere dient. — Speziell im Hinblick auf die Sporozoen nannte Schaudinn die progame Vermehrung Schizogonie, die metagame Vermehrung Sporogonie. Die Befruchtung also liegt zeitlich zwischen einer Schizogonieperiode und einer solchen der Sporogonie. Bei Coccidien und Hämosporidien, sowie den Aggregaten und Schizogregarinen dient die Schizogonie der multiplikativen Vermehrung (Autoinfektion), die Sporogonie der propagativen Vermehrung (Erhöhung der Anzahl der Wirtstiere).

Außer vielleicht bei gewissen Gregarinen (vgl. S. 93, Anm. 2) findet sich bei Sporozoen niemals eine differenzierte Mundstelle, selbst nicht bei Formen, die mit relativ derber Cuticula ausgerüstet sind. Die Nahrung wird vielmehr ausschließlich auf osmotischem Wege

*) Außer bei Blutparasiten findet sich Wirtswechsel noch bei Aggregatarien.

allseitig durch die Körperoberfläche aufgenommen. Bakterienfresser, wie bei darmbewohnenden Flagellaten und Ciliaten, gibt es unter den Sporozoen nicht. Die Tiere parasitieren in Körperhöhlen, im Blut oder in Geweben, entweder im Innern von Zellen oder zwischen denselben (intracelluläre, intercelluläre Parasiten); manche Formen bewohnen ausschließlich die Zellkerne. Als Wirte kommen Vertreter von sämtlichen Klassen des Tierreichs in Betracht. — Besonders die intracellulären Formen haben als Krankheitserreger speziell bei Wirbeltieren eine große praktische Bedeutung. Die pathogene Wirkung beruht wohl hauptsächlich auf der Zerstörung der befallenen Wirtszellen, erst in zweiter Linie auf der Abscheidung giftiger Substanzen oder auf der Entziehung von Nahrungsstoffen durch die Parasiten, Vorgänge, über welche wir bisher noch nicht allzu genau unterrichtet sind.

Die beiden Unterklassen der Telosporidia und Neosporidia (Schaudinn) haben wenig Verwandtschaft miteinander. Manche Autoren haben bereits vorgeschlagen, dieselben zu Klassen zu erheben und die Sporozoenklasse selbst fallen zu lassen. Die Telosporidien zeigen nahe Beziehungen zu den Flagellaten; Schaudinn wählte ihren Namen deshalb, weil sie nur einmal, am Ende der vegetativen Periode, Sporen bilden. Die Neosporidien dagegen können während des vegetativen Lebens mehrmals sporulieren (vgl. freilich S. 106); sie stehen den Rhizopoden näher als den Flagellaten.

1. Unterklasse: **Telosporidia** Schaudinn.

Im erwachsenen vegetativen Zustand einkernige*) Formen mit fast stets in typischer Weise ausgeprägtem Generationswechsel. Nur einmal innerhalb eines Entwickelungskreises, nämlich im Anschluß an die Befruchtung, werden Sporen gebildet (Sporogonie).

Die Infektion geschieht stets durch Sporozoite, welche, herangewachsen (Schizonten), eine bis mehrere Schizogonien durchmachen, die der Autoinfektion des Wirtstieres dienen. Nur bei den typischen Gregarinen (Eugregarinaria) wachsen die Sporozoiten direkt zu Gamonten, d. h. gametenerzeugenden Stadien, heran, indem die Schizogonie ausfällt. — Der Höhepunkt der Infektion ist im allgemeinen nach Ablauf der Schizogonie erreicht. Die Teilprodukte der Schizogonien (Merozoiten) wachsen dann zu Gamonten heran. Die Gameten können gleichartig oder geschlechtlich differenziert sein (Isogamie, Anisogamie).

Bei fast allen Coccidien und Hämosporidien (Coccidiomorpha Doflein) leben die gametenbildenden Individuen (Gamont, Gametocyt) voneinander getrennt, die Gameten sind stets geschlechtlich differenziert, die Makrogameten werden von den Mikrogameten aufgesucht, man findet im Wirtstier die einzelnen Zygoten (Ookinet oder Oocyste, vgl. unten). — Bei den Gregarinen (außer den Aggregaten) dagegen legen sich zwei Ga-

*) Bei fast allen blutparasitierenden Formen sind, mit Ausnahme der Hämogregarinen, mit größerer oder geringerer Gewißheit Blepharoplaste beschrieben worden, weshalb sie von Hartmann samt und sonders zu den binucleaten Flagellaten gerechnet werden.

monten aneinander (Syzygie)*) und bilden innerhalb einer gemeinsam abgeschiedenen Cystenhülle viele Gameten, entweder Isogameten oder Anisogameten, welche innerhalb der Cyste miteinander kopulieren, so daß in der Syzygiencyste viele Zygoten beieinander liegen.

Die Zygote wird bei Coccidien sofort, indem sie sich mit einer Hülle umgibt, zur Oocyste; bei Hämosporidien und einigen der im Coccidienanhang behandelten Zwischenformen ist sie erst einige Zeit als sogenannter Ookinet beweglich, bevor sie sich auch hier zur Oocyste umbildet. Innerhalb der Oocyste geht die Sporogonie vor sich. Der Inhalt der Oocyste zerfällt nach dem Ablauf von Kernteilungen in die Sporoblasten, die sich bei Coccidien mit Hüllen umgeben (Sporen), innerhalb deren die Sporozoiten gebildet werden, während bei Hämosporidien die Sporoblasten ohne Hüllen bleiben und ohne weiteres in sehr zahlreiche Sporozoiten zerfallen, welche durch den Stich des Ueberträgers (Arthropod) in das neue Wirbeltier transportiert werden. Die Coccidienspore dagegen muß die freie Natur passieren.

Bei den Gregarinen wird jede der vielen in der Syzygiencyste eingeschlossenen Zygoten, welche sich mit einer Hülle umgeben, zur Spore (Pseudonavicelle); mithin ist die Gregarinenspore der Oocyste der Coccidiomorpha homolog, während die Coccidiensporen mit Gregarinensporen nicht verglichen werden können. In der Gregarinenspore bilden sich einige wenige Sporozoiten. Die Gregarinensporen gelangen durch die freie Natur in den neuen Wirt, in dessen Darm die Sporozoiten ausschlüpfen.

In einigen Fällen ist eine Chromatinreduktion bei der Gametenbildung nachgewiesen. — Bei der Bildung der Merozoiten aus den Schizonten, ferner bei der Entstehung der Gameten (der Isogameten oder der Mikrogameten), endlich bei der Bildung der Sporozoiten aus den Sporen kann jedesmal ein sogenannter Restkörper auftreten, indem einiges Material nicht auf die Teilsprößlinge übergeht, sondern ungeteilt zurückbleibt und degeneriert. Bemerkenswert ist endlich, daß die Coccidiomorpha (Coccidien, Hämosporidien) vorwiegend intracellulär, die Gregarinen in der Hauptsache extracelluläre Parasiten sind.

1. Ordnung: **Coccidia** Leuckart.

Fast ausschließlich**) im Inneren von Zellen, im Zellplasma oder im Zellkern, parasitierende Telosporidien mit typischem Generationswechsel und stets wohlausgebildeter Schizogonie. Befruchtung stets anisogam. Infektion per os durch die Oocysten.

Die vegetativen Stadien sind außerhalb der Zeit der Fortpflanzung meist rundlich, selten länglich und gregarinenähnlich. Sie sind meist frei von Einschlußkörpern, daher durchsichtig, und lassen eine deutliche Differenzierung von Ekto- und Entoplasma vermissen.

*) In ähnlicher Weise legen sich ein Makrogametocyt und ein Mikrogametocyt bei Adeleiden und Hämogregarinen, Formen, die zu den Coccidien gehören, zur Syzygie aneinander.

**) Dauernd extracellulär leben Cryptosporidium muris, Eimeria mitraria und wenige andere.

Auch eine Pellicula pflegt zu fehlen (die anhangsweise behandelten Hämo- und Leukocytogregarinen besitzen eine derbe Pellicula), da die Zelle resp. der Kern dem Parasiten genügenden Schutz gewährt. Metabolie ist für verschiedene Stadien nachgewiesen worden; so führt der Makrogametocyt von Coccidium schubergi Streckbewegungen aus, die ihn bohnenförmig machen; bei diesen Bewegungen wird nach Schaudinn der Kern seitlich komprimiert, derart, daß das Karyosom herausgequetscht wird (vgl. S. 79, Anm.). Die Sporozoiten und Merozoiten sind aktiv beweglich. Schaudinn und Reichenow z. B. beobachteten den Modus der Bewegung bei Coccidium schubergi und Haemogregarina stepanowi; der Sporozoit oder Merozoit scheidet nach hinten einen Gallertstiel aus, durch dessen Verlängerung er geradeaus geschoben wird, ähnlich wie es für Gregarinen auf S. 95 beschrieben ist. Sehr charakteristisch sind ferner Streckbewegungen; endlich kann durch Einknicken des Körpers die Bewegungsrichtung verändert werden. Die Mikrogameten besitzen meist zwei Geißeln; bei den Adeleiden sind sie geißellos, nur für die Mikrogameten des Orcheobius wurden ebenfalls zwei Geißeln angegeben.

Die Coccidien parasitieren in Wirtstieren der verschiedensten Stämme, in Würmern, Mollusken, Arthropoden und in sämtlichen Klassen der Wirbeltiere. Infolge der meist außerordentlich raschen und intensiven progamen Vermehrung (Schizogonie) schädigen sie gewöhnlich das Wirtstier außerordentlich; die von ihnen erregten, als Coccidiosen bekannten Krankheiten verlaufen in vielen Fällen tödlich. Die meisten Formen finden sich in den Darmepithelien, daneben können die verschiedensten Organe, besonders die Geschlechtsorgane, Leber, Niere, ferner bei Insekten der Fettkörper und die Malpighischen Gefäße, befallen werden. Gewisse Formen, und zwar besonders deren Sporozoiten, wurden auch im Blute vorgefunden (z. B. bei Isospora lieberkühnii).

Zum besseren Verständnis des Generationszyklus ist es unerläßlich, einen Entwickelungskreis genauer zu besprechen. Wir wählen einen der komplizierteren, nämlich den von Schaudinn (1902) sehr genau untersuchten der Cyclospora karyolytica (vgl. Fig. 45), welcher sich durch frühzeitige Differenzierung der Geschlechter auszeichnet.



Fig. 44. Sporozoit von Cyclospora karyolytica, in den Kern einer Darmepithelzelle des Maulwurfes eindringend. Vergr. 2000. Nach Schaudinn.

Der gesunde Maulwurf wird von Sporozoiten (I) infiziert, welche in die Epithelzelle des Darms eindringen, um fortan ausschließlich den Kern derselben zu bewohnen (vgl. Fig. 44). Sie wachsen zu Schizonten heran und entwickeln sich alsbald divergent (II—IV, IIa—IIIa). Die einen (II—VII), welche später Makrogameten liefern werden — wir bezeichnen sie als die weiblichen Schizonten — speichern keine Reservestoffe auf. Ihr Kern vermehrt sich singulatim durch aufeinanderfolgende Zweiteilungen. Die Tochterkerne begeben sich an den Rand des kugeligen Schizonten, wölben seine Oberfläche buckelig vor und entwickeln sich zu langen

schmalen Sichelkeimen, den weiblichen Merozoiten, welche wie die Blätter einer Margherite um den kleinen Restkörper angeordnet sind (VII). Von den Sporozoiten unterscheiden sie sich durch den Besitz eines Karyosoms. — Die Schizonten des anderen Typus (IIa—VIIa) — sie werden später Mikrogametocyten liefern und heißen männliche Schizonten — unterscheiden sich durch den Besitz pigmentartiger, stark lichtbrechender Körnchen (IIa, IIIa). Die Kernvermehrung erfolgt wie bei den weiblichen Schizonten (IVa, V) ihre Merozoitenbildung aber verläuft anders

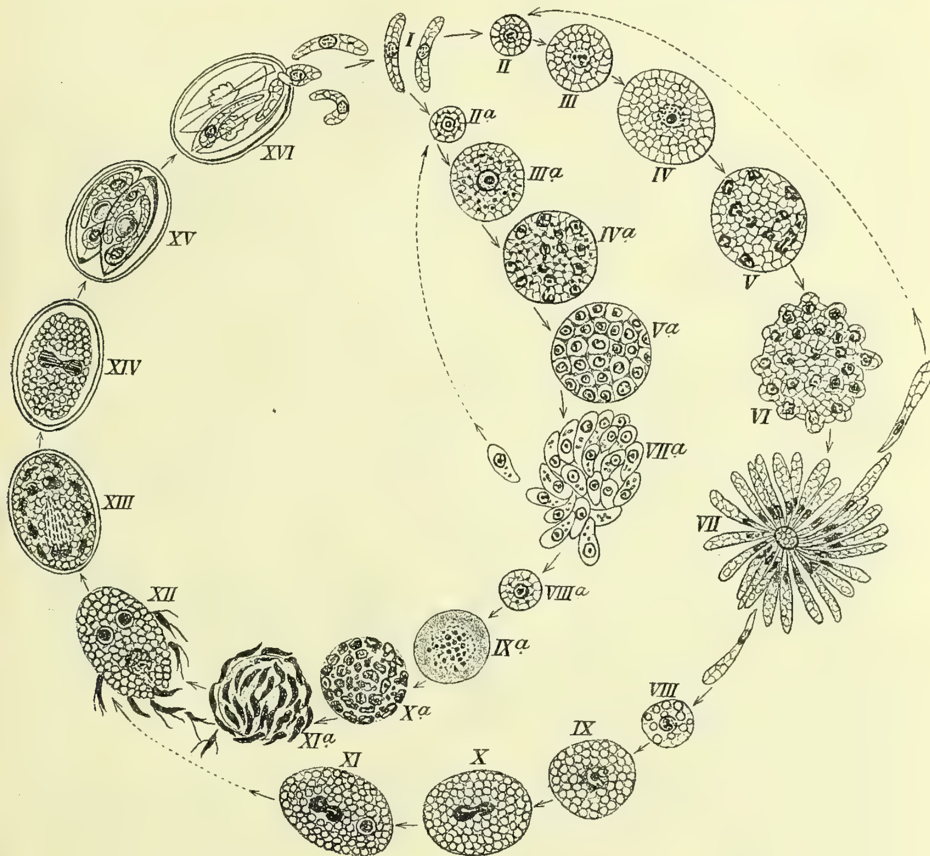


Fig. 45. Zeugungskreis von Cyclospora karyolytica. Erklärung im Text. Nach SCHAUDINN.

als bei jenen. Jeder Tochterkern umgibt sich an seinem Ort mit einem hellen Hof; die Höfe sind gegeneinander durch körnerreiche Streifen polygonal abgegrenzt (Va). Längs dieser Grenzen zerfällt der Schizont in ebenso viele männliche Merozoiten, als Kerne vorhanden waren (VIIa). Hierbei kommt es nicht zu der Margueritenanordnung, auch wird kein Restkörper gebildet. Die männlichen Merozoiten unterscheiden sich von den weiblichen durch die Pigmentkörnchen, von den Sporozoiten wiederum durch das Karyosom. — Beide Sorten von Merozoiten dringen in neue Zellen

ein, siedeln sich dort wieder in deren Kern an und beginnen neue Schizogonien (vgl. die zurückweisenden Pfeile von VII und VIIa zu II und IIa). So dienen sie beide der Autoinfektion des Wirts (multiplikative Fortpflanzung).

Nach dem Ablauf mehrerer Schizogonien, durch welche der Dünndarm des Maulwurfs mit Parasiten förmlich überschwemmt wird (3—4 Tage), hört plötzlich die ungeschlechtliche Vermehrung auf. Vom 5.—7. Tag an fand SCHAUDINN fast nur noch Makrogameten, Mikrogametocyten und Befruchtungsstadien (Höhe der Infektion, häufig Tod des Wirtstieres).

Die weiblichen Merozoiten wachsen langsam heran und speichern Reservestoffe (VIII). Sie fallen als Makrogametocyten aus den Wirtszellen in den Darm; sie lösen ihr Karyosom auf und machen zwei Reifungsteilungen durch; es werden zwei Reduktionskerne gebildet, welche im Plasma zugrunde gehen (IX—XI). — Die männlichen Merozoiten resorbieren ihre Pigmentkörnchen und lassen nunmehr bei ihrem Wachstum keine Reservestoffe mehr erkennen. Der Kern vermehrt sich durch multiple Kernteilung (IXa); die Tochterkerne wandern an die Oberfläche des Mikrogametocyten. Sie werden zu chromatinreichen und kompakten Klumpen, und jeder einzelne Tochterkern stößt sein Karyosom ins Plasma aus; endlich schnüren sich die Kerne mit ein wenig Plasma, nachdem sie zwei Geißeln ausgebildet haben, als Mikrogameten von dem ansehnlichen zurückbleibenden Restkörper ab (XIa). — Die Mikrogameten suchen die Makrogameten auf und kopulieren mit ihnen; gewöhnlich dringen mehrere ein; nur einer vollführt die Befruchtung, die anderen werden als Nährmaterial resorbiert. Der männliche Kern bildet mit dem weiblichen eine karyosomlose Spindel (XIII). Die Copula wird durch Abscheidung einer Cystenhülle zur Oocyste. Nach mehreren Stunden rundet sich der Kopulationskern ab, wandert in die Mitte der Zelle und teilt sich dort direkt in zwei Kerne (XIV); um diese sondert sich das Plasma, die beiden Sporoblasten bildend, welche sich mit einer Schalenhaut umgeben (Sporen). Ihr Kern teilt sich in zwei (XV), in jeder Spore entstehen zwei Sporozoite, wobei wiederum Restkörper hinterlassen werden. — Die Oocysten werden mit den Faeces entleert; übersteht der Maulwurf also die kritische Periode der höchsten Infektion seines Darmepithels, so tritt Heilung ein. Denn die Schizogonie wird nicht beliebig oft wiederholt; alle Merozoiten bilden Gameten aus, sämtliche Geschlechtsprodukte gehen als Oocysten ab und die Epithelregeneration wird nicht gestört. — Die oben geschilderte Sporogonie dient der Uebertragung der Parasiten auf neue Wirte (propagative Fortpflanzung). Frißt ein Maulwurf die Oocysten, so verlassen in seinem Dünndarm die Sporozoiten die Sporen sowie die Oocysten (XVI) und dringen in das Darmepithel des Tieres ein, um wiederum die multiplikative Fortpflanzung zu eröffnen (I).

Von diesem Entwickelungskreis ist nun für alle Coccidien nur das eine charakteristisch, daß ein typischer Generationswechsel mit zwei aufeinanderfolgenden durchaus verschieden ablaufenden Vermehrungsarten vorliegt, welche zeitlich durch die Befruchtung voneinander getrennt werden. Im einzelnen aber ergeben sich die größten Verschiedenheiten. — Die frühzeitige Differen-

zierung der Geschlechter in dem Sinne, daß gleichzeitig zweierlei Schizogonien ablaufen, eine Makrogametocyten und eine Mikrogametocyten liefernde, ist außer für Cyclospora karyolytica nur für die Minderzahl der Coccidien charakteristisch. So wurde sie für Legerella- und Adeleaarten nachgewiesen. Bei sehr vielen Formen dagegen, so bei den Eimerien (Eimeria schubergi [Coccidium sch.] nach SCHAUDINN) gibt es nur eine Form der Agamogonie; erst nach Ablauf der Schizogonie beginnt die geschlechtliche Differenzierung, indem ein Teil der Merozoiten zu Makrogameten, ein anderer zu Mikrogametocyten heranwächst, während dritte in vielen Fällen neue Schizogonien einleiten können. — Eine weitere Komplikation des Zyklus ergibt sich bei Karyotropha, wo die Merozoiten nicht direkt aus der Teilung des Schizonten hervorgehen. Vielmehr zerfällt der Schizont bei der multiplen Teilung zuerst in „Agametoblasten", und erst diese bilden die Merozoiten. Ebenso bildet der Mikrogametocyt Mikrogametoblasten, durch deren Teilung endlich Mikrogameten entstehen. — Die Familie der Adeleidae ist ausgezeichnet durch Syzygienbildung der Gametocyten nach Art der Gregarinen; aus dem Mikrogametocyten, welcher kleiner ist als der Makrogametocyt, entstehen hier stets nur 4 Mikrogameten; von den echten Gregarinen unterscheiden sie sich aber vor allem durch die Schizogonie; die Agameten sind während derselben geschlechtlich differenziert.

Die Kernteilung ist in Fig. 46 für die Schizonten von Eimeria schubergi nach SCHAUDINN dargestellt. Zuerst teilt sich das Karyosom, dessen Teilhälften auseinanderrücken, eine Zeitlang noch durch einen fein ausgezogenen Faden miteinander verbunden. Eine Aequatorialplatte tritt nicht auf; das Chromatin sitzt distal in Gestalt zweier Kalotten den Teilhälften des Karyosoms auf.

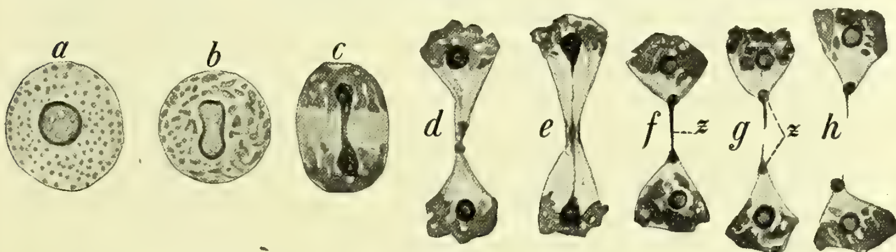


Fig. 46. Kernteilung bei Eimeria schubergi. a Ruhekern mit deutlichem Karyosom, b Durchschnürung desselben. z (in f und g) der sogenannte Zwischenkörper. Nach SCHAUDINN.

Bei der Gamogonie kann sich das Karyosom verschieden verhalten: In manchen Fällen wird es vom Makro- *) und vom Mikrogametocyten ausgestoßen. Manchmal wird es in den Kernen derselben aufgelöst; endlich kann sich das Karyosom des Mikrogametocyten vielmals teilen, wobei jeder Mikrogamet ein Teilstück desselben erhält. Vor der Befruchtung stößt er es aus seinem Kern aus. Jedenfalls scheint das Karyosom stets entfernt zu werden, so daß der Kopulationskern und die Stadien der Sporogonie karyosomfrei gefunden werden. Deshalb sind auch die Sporozoiten selbst noch karyosomlos; erst bei ihrem Heranwachsen zu Schizonten bilden sie ein Karyosom.

*) So stößt der Makrogametocyt von Coccidium schubergi sein Karyosom aus; SCHAUDINN machte es durch zahlreiche Beobachtungen wahrscheinlich, daß die Mikrogameten chemotaktisch von der ausgestoßenen Karyosomsubstanz zum Makrogameten hingelockt werden. —

Reduktionsteilungen sind bei Gametocyten von Cyclospora, Adelea*) u. a. nachgewiesen. — Der Zeitpunkt der Bildung der Oocystenhülle, sowie die Anzahl der Sporocysten und Sporen in der Ooocyste sind bei den einzelnen Arten verschieden, worauf das Légersche System der Coccidien beruht.

Lühe gliederte die Coccidien in drei Familien: Die Eimeriden, zu denen z. B. Eimeria (Coccidium) schubergi, Cyclospora karyolytica gehören, haben gleichgroße Makro- und Mikrogametocyten und keine Syzygienbildung. Ein Mikrogametocyt erzeugt viele Mikrogameten; Schizont und Mikrogamet bilden ihre Teilprodukte direkt. — Die Caryotrophidae weichen im letzten Punkt ab, indem die Schizonten in Agametoblasten, die Mikrogametocyten in Mikrogametoblasten zerfallen. Erst diese Teilprodukte bilden Merozoiten resp. Mikrogameten. — Die Adeleiden haben Syzygienbildung und kleine Mikrogametocyten, welche nur vier Mikrogameten bilden. Die neuere Klassifikation nach Léger, welche die Sporen in der Oocyste und die Sporozoite in der Spore zählt, kann hier im Interesse der Raumersparnis nicht wiedergegeben werden; sie findet sich z. B. in Dofleins Lehrbuch auf S. 712. Genauere Angaben über die Rolle der Coccidien als Krankheitserreger, sowie die Beschreibungen der für den praktischen Mediziner wichtigsten Arten finden sich in diesem Bande in einem Spezialaufsatz von Dr. Jollos.

Wir greifen daher an dieser Stelle wiederum nur wenige Arten heraus und verweisen auch wegen der Abbildungen auf den Spezialaufsatz.

Eimeria schubergi Schaudinn aus dem Darmepithel von Tausendfüßlern (Lithobius forficatus). Eimeria stiedae Lindemann, hauptsächlich in der Leber, Gallengängen, Dünndarmepithel des Kaninchens, wo sie die Coccidienknoten erzeugt; gelegentlich auch beim Menschen beobachtet, ebenso in Haustieren (Rind, Pferd, Ziege, Schwein). Die rote Ruhr der Rinder ist wohl auf E. stiedae zurückzuführen. E. salamandrae ist ein fakultativer Zellkernparasit. Cyclospora karyolytica, ein Parasit des Maulwurfs, wurde oben bereits ausführlich besprochen.

Karyotropha mesnili Siedlecki in der Leibeshöhle eines marinen Wurmes (Polymnia nebulosa).

Adelea ovata Ai. Schneider im Darm von Lithobius forficatus. Ueber die Eigenart des Fortpflanzungszyklus vgl. oben. Orcheobius herpobdellae Schuberg & Kunze aus den Hoden des Egels Herpobdella atomaria (Nephelis), bemerkenswert wegen der gregarinenartigen Gestalt des Makrogameten, des Fehlens einer geschlechtlich differenzierten Schizogonie und der Begeißelung der Mikrogameten.

Anhang zu den Coccidien.

Im Anhang zu den Coccidien behandeln wir eine Reihe blutparasitierender Formen, welche im Ablauf des Generationszyklus, der Morphologie der einzelnen Stadien etc. große Aehnlichkeit mit den Coccidien aufweisen, ja sogar teilweise den letzteren schon jetzt direkt einzureihen sind (Hämogregarinen). Aus Gründen der

*) Freilich wurde Jollos' Angabe von Schellack und Reichenow nicht bestätigt.

Uebersichtlichkeit und deshalb, weil die bisherigen Untersuchungen noch nicht genügende Einheitlichkeit der Auffassung gebracht haben, wird man vorläufig noch gut tun, von der definitiven Einordnung der genannten Formen abzusehen. Sie zeichnen sich vor den Coccidien sämtlich durch Blutparasitismus und Wirtswechsel aus. Bei einigen Gattungen (Haemoproteus, Leukocytozoen, Karyolysus [?], Leukocytogregarinen [?]) ist die Zygote eine Zeitlang als sog. Ookinet beweglich. Bei den anderen Formen dagegen (Hämogregarinen) werden, ähnlich wie bei den Coccidien, sofort Oocysten gebildet. Und auch das Vorkommen von Wirtswechsel und Blutparasitismus ist für die Coccidien nicht generell auszuschließen; so ist für Angeiocystis audouiniae nach Reichenow (1910) Wirtswechsel nicht unwahrscheinlich, auch ist es mehrfach bekannt geworden, daß Coccidien gelegentlich in die Blutbahn geraten. — Damit leiten die hier besprochenen Formen von den Coccidien zu den Hämosporidien über.

Wie schon mehrmals erwähnt, stellt Hartmann auch sämtliche hier besprochenen Formen mit Ausnahme der Hämogregarinen, die auch er für Coccidien hält, zusammen mit den Trypanosomidae etc. (kurz alle Blutparasiten) zu seiner Flagellatenordnung der Binucleata; denn bei einer Reihe von Formen wurden blepharoplastartige Bildungen beschrieben, nämlich bei Lankesterella, Hämoproteus, Leukocytozoen, sowie den hier als Hämosporidien zusammengefaßten Gattungen.

Gattung: **Haemogregarina.**

Coccidienartige Blutparasiten, welche der Familie der Adeleiden einzureihen wären, besonders auf Grund der Befruchtungsvorgänge, welche freilich erst bei wenigen Formen genau untersucht sind. An Unterschieden gegenüber den Adeleiden sind hervorzuheben: der Parasitismus in Blutkörperchen resp. in blutbereitenden Organen, der Wirtswechsel*), endlich das konstante Vorkommen fester Hüllen um die Schizogonieformen. Bei manchen Hämogregarinen sind die Schizonten zweischenklig, in anderen Fällen aber auch einfach würmchenförmig. — Alle übrigen Verhältnisse stimmen auf das engste mit denen der Coccidien überein, so daß wir z. B. die Bewegungsweise der Merozoiten u. a. schon weiter oben (S. 76) behandeln konnten. Es sind sehr zahlreiche Arten beschrieben worden, welche in den roten Blutkörperchen kaltblütiger wie warmblütiger Wirbeltiere parasitieren. Die geschlechtliche Fortpflanzung spielt sich im Ueberträger ab (Egel, Zecken, Flöhe, Milben), welcher demnach als der eigentliche Wirt zu betrachten ist; das Wirbeltier, in dessen blutbereitenden Organen (Knochenmark, Milz) oder der Lunge, Niere, Leber sich die Schizogonie abspielt, während das periphere Blut frei von Teilungsstadien zu sein pflegt, ist als Zwischenwirt zu bezeichnen.

Fast allgemein scheinen zwei Schizogonieformen vorzukommen, welche man Makro- und Mikroschizogonie genannt hat. Da diese Ausdrücke nun insofern zweideutig sind, als die darin enthaltene Größenangabe (Makro—, Mikro—) sich sowohl auf den Schizonten als auf den Merozoiten beziehen kann; und da tatsächlich sowohl große

*) Bei den Schlangenhämogregarinen H. lutzi und H. serpentinum freilich ist der Wirtswechsel nach Hartmann & Chagas (1910) zweifelhaft.

wie auch kleine Schizonten entweder große oder kleine Merozoiten bilden können, so ist es vielleicht zweckmäßiger, auf die Größenangabe zu verzichten und indifferente Namen anzuwenden: Anaschizogonie für diejenige Schizogonieform, welche schizogon sich fortpflanzende Merozoiten liefert, Kataschizogonie für die Schizogonieform, deren Merozoiten zur Gametenbildung übergehen.

Reichenow kam auf Grund des Studiums von experimentell frisch infizierten Schildkröten zu der Ueberzeugung, daß zu Beginn der Infektion mit H. stepanowi die größeren Schizonten auftreten, indem die Sporozoiten stark heranwachsen, bevor sie die Schizogonie beginnen. Sie bilden viele (bis 24) Merozoiten (Anaschizogonie, Fig. 47a—c). Diese dienen weiterhin der ungeschlechtlichen Fortpflanzung. Später sind die Schizonten kleiner und liefern wenige (2—9) Merozoiten. Diese letzteren sollen die Geschlechtsformen hervorbringen (Kataschizogonie, Fig. 47d). Nach Wenyon sollen bei Leukocytogregarina canis (Hämogregarina canis, Fig. 50, S. 85) ebenfalls die großen Schizonten zuerst auftreten; sie liefern hier aber nur wenige, ebenfalls große Merozoiten, nämlich 1—4, meistens 3 (Anaschizogonie, Fig. 50a). Diese großen Merozoiten machen dann die Kataschizogonie durch, bei der hier, wieder im Gegensatz zu H. stepanowi, viele kleine Merozoiten entstehen (Fig. 50b), aus welchen dann wahrscheinlich die Geschlechtsformen hervorgehen*). Sie geraten nämlich in die Erythrocyten resp. Leukocyten (vgl. den Schluß dieses Absatzes) des peripheren Blutes und wachsen dort zu Mikro- oder Makrogametocyten heran. Diese gelangen durch den Stich resp. Biß des Ueberträgers in dessen Darm, wo sie eine Syzygie bilden (für H. stepanowi von Reichenow nachgewiesen), worauf die Befruchtung nach dem Adeleidentypus verläuft. Sporoblasten und gesonderte Sporen scheinen nicht ausgebildet zu werden. Die Oocyste enthält nach Ablauf der Sporogonie 8 Sporozoiten (H. stepanowi). Diese dienen der Neuinfektion des Wirbeltieres. — Es ist vorderhand zweifelhaft, ob die coccidienartigen Parasiten der roten Blutkörperchen (Hämogregarinen) und die der Leukocyten (Leukocytogregarinen) zur Gattung Haemogregarina vereinigt werden können, wie das bereits geschehen ist [so nennt Wenyon die Leukocytenparasiten aus dem Hund Haemogregarina canis, vgl. S. 85; auch Aragão (1911) beschreibt als Hämogregarinen (H. sporophilae u. a.) eine Reihe von Parasiten der Leukocyten von Vögeln. Hier spielt sich die Schizogonie in Epithelzellen von Darm, Leber, seltener von Lunge und Knochenmark ab. Die Merozoiten dringen in Leukocyten ein und können dann auch im peripheren Kreislauf erscheinen. Sie vermögen die Leukocyten zu verlassen]. Da bis jetzt von keiner Leukocytogregarine ein geschlossener Entwickelungskreis bekannt geworden ist, so lassen sich die Verwandtschaftsbeziehungen der einzelnen Formen vorläufig noch nicht definitiv festlegen. Hier werden die Formen aus den roten Blutkörperchen getrennt behandelt werden.

---

*) Hartmann & Chagas (1910) nehmen für ihre Schlangenhämogregarinen folgenden Ablauf an: Zu Beginn der Infektion (Anaschizogonie) sollen große Schizonten mit kleinen (bis 64) Merozoiten auftreten, späterhin die Kataschizogonieformen, kleinere Schizonten, welche entweder 8—16 Merozoiten liefern, aus denen Mikrogametocyten, oder nur zwei Merozoiten bilden, aus denen Makrogametocyten entstehen sollen.

Am genauesten untersucht ist bisher die Haemogregarina stepanowi aus dem Blut der Schildkröten Clemmys elegans und Platemys sp., deren Entwickelungskreis nach Reichenow (1910) in folgender Weise abläuft:

Beim Saugen des Ueberträgers (Placobdella catenigera, Blutegel) geraten die Sporozoiten in das Blut der Schildkröte, wo sie in die Erythrocyten eindringen. Dort wachsen sie stark heran, wobei sie sich derart umbiegen, daß sie zweischenklig erscheinen (vgl. Fig. 47a). Die Anaschizogonie findet nur im Knochenmark statt. Nach Ablauf einer Anzahl von Kernteilungen entstehen dort zahlreiche (bis 24) Merozoiten (12—14 μ lang, 3 μ breit), wobei ein Restkörper zurückbleibt (Anaschizogonie, vgl. Fig. 47b). Diese dringen von neuem in rote Blutkörper ein (vgl. Fig. 47c), um eine neue Schizogonie durchzumachen. Späterhin werden die Schizonten immer kleiner und liefern weniger zahlreiche Merozoiten, indem die Perioden des Wachstums der Schizonten vor ihrer Schizogonie immer kürzer werden. Bei diesen Schizonten unterbleibt die Bildung des zweiten Schenkels. Endlich können die



Fig. 47. Haemogregarina stepanowi Dan. Schizogonie und Differenzierung der Gameten in der Schildkröte. Erklärung im Text. Nach Reichenow.

sehr klein gewordenen Schizonten auch im kreisenden Blut auftreten; sie liefern eine sehr beschränkte Anzahl von Merozoiten (Kataschizogonie), nämlich 2 bis höchstens 9, in Fig. 47d z. B. 4, welche ihrerseits zu Gametocyten heranwachsen. Diese Merozoiten sind durch geringe Größe (7 bis 8 μ lang, 1,5 μ breit), Chromatinarmut der Kerne, reiche Einlagerung von Volutin ausgezeichnet. Sie dringen in neue Blutkörperchen ein und wachsen entweder zu Makrogametocyten oder zu Mikrogametocyten heran (vgl. Fig. 47 e und f, über dem Erythrocytenkern der Mikrogametocyt, unter ihm der Makrogametocyt). Die Mikrogametocyten gewinnen einen chromatinreichen rechteckigen Kern und werden volutinarm; die Makrogametocyten sind reich an Volutin und haben einen chromatinarmen Kern mit undeutlicher Kontur. Im Leben zeichnen sich die Mikrogametocyten außerdem durch eine eigentümliche Streifung am Vorderende aus (vgl. Fig 48B), welche auf scheibenförmige Plasmaschichtung zurückzuführen ist. Diese beiden differenzierten Gametocytenformen gelangen nun beim Saugakt in den Egeldarm, kriechen aus ihren Hüllen und legen sich dort paarweise zur Syzygie aneinander (Fig. 49a). Nachdem sie sich mit einer feinen

Hülle (deutlich erkennbar in Fig. 49c bei *m*) umgeben haben, zerfällt der Makrogametenkern in kleine Chromatinhäufchen (Fig 49b), der Mikrogametocytenkern teilt sich singulatim in 4 Kerne, deren einer (Mikrogamet,

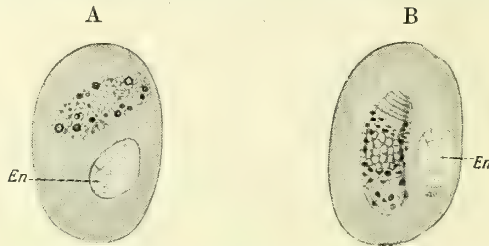


Fig. 48. Makrogamet (A) und Mikrogametocyt (B) von Haemogregarina stepanowi, nach dem Leben. *En* Erythrocytenkern. Nach REICHENOW.

in Fig. 49c mit ♂ *k* bezeichnet) mit dem weiblichen Kerne verschmilzt (Fig. 49c, d); die drei übrigen männlichen Kerne (Gameten) degenerieren. Es kommt hierbei zur Bildung einer „Befruchtungsspindel“ (Fig. 49d), welche aber mit der uns von Eimeria schubergi u. a. her bekannten keine Aehnlichkeit hat. Reduktionsteilungen des Makrogameten, wie sie oben für Cyclospora angegeben wurden, beobachtete REICHENOW nicht. Nach drei Kernteilungen

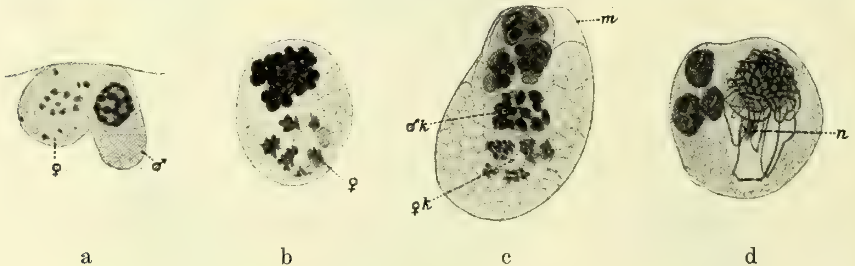


Fig. 49. Syzygienbildung und Befruchtung bei Haemogregarina stepanowi im Darm des Blutegels. Erklärung im Text. Nach REICHENOW.

des Synkaryons entstehen aus der Zygote 8 Sporozoiten, welche gemeinsam in der Oocystenhülle eingeschlossen sind. Später wandern die Sporozoiten durch das Darmepithel des Egels in die Blutlakunen und geraten endlich in das Rückengefäß. REICHENOW macht es wahrscheinlich, daß beim Saugakt auf letzteres ein Druck ausgeübt wird, welcher es zum Platzen bringt, so daß die Sporozoiten durch den Schlund des saugenden Egels in das Schildkrötenblut wandern, um einen neuen Zyklus zu eröffnen.

Eine große Anzahl von Hämogregarinen ist in Fischen und Reptilien gefunden worden.

Ferner sind Hämogregarinen aus Säugetieren bekannt geworden, so H. balfouri LAVERAN aus den Erythrocyten der Springmaus (Jaculus jaculus L.), H. gerbilli CHRISTOPHERS aus dem Nager Gerbillus indicus, welcher vielleicht von der Laus Haematopinus stephensi übertragen wird.

Gattung: **Leukocytogregarina** PORTER.

Provisorische Gattung, in welcher die Parasiten der weißen Blutkörperchen der Säuger und eventuell anderer Wirbeltiere mit Ausnahme der Vögel — deren Parasiten als Leukocytozoa resp. Haemo-

proteus (vgl. unten) abzutrennen sind — zusammengefaßt werden. Die Fortpflanzungsverhältnisse, insbesondere die Befruchtung, sind nur teilweise bekannt (James [1905], Christophers [1906/07], Miller [1908], Wenyon [1911]); jedenfalls zeigen die hierher gehörigen Formen ebenso wie die Hämogregarinen, von denen sie sich durch den Ort des Parasitismus unterscheiden, die engsten Beziehungen zu den Coccidien. Leukocytogregarina perniciosa Miller (Hepatozoon p.) und Leukocytogregarina canis James (Leukocytozoon c., Haemogregarina c.) werden von manchen Forschern der Gattung Haemogregarina einverleibt.

L. perniciosa Miller, in den Leukocyten weißer Ratten. Der Parasit vermag, im Gegensatz zu H. stepanowi, auch im peripheren Kreislauf das Blutkörperchen zu verlassen. Im Blutkörper ist er ebenfalls von einer Hülle umgeben. Vermehrungsstadien wurden in der Leber nachgewiesen. Die Infektion verläuft meist tödlich. Ueberträger ist eine Milbe (Lelaps echidninus Berlese). Es gelang Miller, Ratten zu infizieren, indem er sie mit Milben fütterte, welche reife Oocysten enthielten. Es müssen also die Sporozoiten aus dem Darm der Ratte in deren Blut gelangen können.

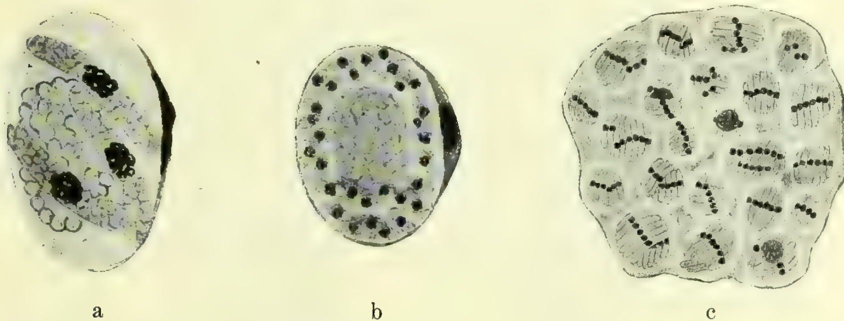


Fig. 50. Fortpflanzung von Leukocytogregarina canis. a Anaschizogonie, b Kataschizogonie aus der Milz des Hundes. c Schnitt durch eine große Oocyste aus dem Körper der Zecke, voller Sporen mit ausgebildeten Sporozoiten. Vergr. in a und b wohl etwas über 1000, in c etwa 400. Nach Wenyon.

Leukocytogregarina canis James. Die Art kommt in den Leukocyten des Hundes vor; nach Wenyon (1911) geht die Schizogonie in der Milz und im Knochenmark der Hunde vor sich. Ueber die Einzelheiten der Schizogonie vgl. oben (S. 82) und Fig. 50a, b. Die Gamogonie geht im Darm der Hundezecke Rhipicephalus sanguineus vor sich. Die Befruchtung selbst wurde noch nicht beobachtet. Wenyon fand die Parasiten, welche ihre Hülle verlassen hatten, sowohl frei im Darm, wie in Darmepithelzellen, oder zwischen diesen und der Basalmembran, ja auch jenseits der letzteren in dem Darm benachbarten Geweben. Die Oocysten (nach Wenyon) sind sehr groß (100 μ) und enthalten bis 50 Sporen von 15—16 μ Länge; in jeder Spore werden 16 Sporozoiten von 14 μ Länge gebildet (Fig. 50c). Die Sporen erfüllen zuletzt die ganze Zecke. Sie vermitteln die Infektion der Hunde, wahrscheinlich indem die Zecken von den Hunden gefressen werden.

Gattung: **Karyolysus** Labbé.

Die Vertreter dieser Gattung parasitieren in den Kernen der Erythrocyten von Eidechsen und Schlangen, wobei die Wirtszellen vollkommen zerstört werden. Die agame Vermehrung von Karyolysus lacertarum Danilewsky ist von Labbé untersucht worden (1897). In der Milz der befallenen Eidechsen finden sich wiederum verschiedene Schizontenformen; die einen (14 bis 15 μ Durchmesser) erzeugen 4—5 große Merozoiten (7—8 μ Länge), die anderen (25—27 μ Durchmesser) bilden 20—25 große Merozoiten. Endlich werden von Schizonten von 15—30 μ Längsdurchmesser kleine Merozoite (4—5 μ Länge) in großer Anzahl gebildet. — Im Ueberträger (Larven und Nymphen der Zecke Ixodes rhizinus L.) findet nach Schaudinn Befruchtung, Ookinetenbildung und Sporogonie statt. Leider hat Schaudinn diese Beobachtungen nicht veröffentlicht. — Die geschlechtsreifen Zecken leben nur auf Säugetieren. Die Parasiten werden nach Schaudinn sowohl durch die primär infizierten jugendlichen Zecken übertragen als auch durch solche, die durch Ovarialinfektion von der Mutter her die Parasiten ererbten.

Gattung: **Lankesterella** Labbé.

Kleine „Würmchenformen“ aus Amphibien (Anuren und Urodelen), welche in Erythrocyten schmarotzen. Schizogonie (Fig. 51) (die Merozoiten sind fächer- oder rosettenförmig um den Restkörper geordnet) am gleichen Ort. Die Frage nach der Gamogonie ist noch ungeklärt. Nach Durham (1902) wäre wie bei den

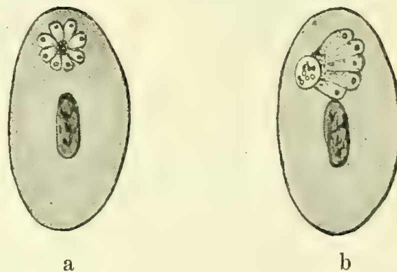


Fig. 51. Lankesterella ranarum. a, b zwei verschiedene Schizogonietypen aus dem Erythrocyten. Nach Labbé aus Wasielewsky.

oben besprochenen Formen ein mit Wirtswechsel kombinierter Generationswechsel anzunehmen (Ueberträger eine Ixodesart). Auf gewissen Stadien sind von mehreren Autoren Blepharoplaste angegeben worden. Lankesterella ranarum Lankester (vgl. Fig. 51) und L. monilis Labbé aus Rana esculenta.

Gattung: **Haemoproteus** Kruse.

Wenn es gelingen sollte, Schaudinns (1904) Angaben über Haemoproteus noctuae (nach Schaudinn = Trypanosoma n., vgl. Fig. 3, S. 30; in der Figurenerklärung ist die Schaudinnsche Deutung angenommen) aus dem Blut des Steinkauzes zu bestätigen, so wäre damit die Brücke zwischen Hämosporidien und Trypanosomen geschlagen und es würde dann der Hartmannschen Forderung, die

Blutparasiten als Binucleaten zu den Flagellaten zu stellen, nichts mehr im Wege stehen. — Bekanntlich äußerten NOVY, MC NEAL und andere Forscher schwerwiegende Bedenken gegen die Feststellungen SCHAUDINNS, welcher mit Mischinfektionen arbeitete. Nach ARAGÃO (1908) kommen keine Trypanosomenstadien im Zyklus des Hämoproteus vor. Ueber die neuerdings erschienene Arbeit von M. MAYER, welcher auf Grund eigener Nachuntersuchungen den SCHAUDINNschen Standpunkt vertritt, ist in dem Spezialaufsatz dieses Bandes über Trypanosomen nachzulesen. — Blepharoplaste sind von verschiedenen Autoren (WOODCOCK, ANSCHÜTZ u. a.) beschrieben worden.

Hierher sind die auf gewissen Stadien pigmentierten Vogelparasiten zu rechnen. Der Darstellung legen wir ARAGÃOS Arbeit über Haemoproteus columbae zugrunde, wonach sich das Vorkommen trypanosomenartiger Stadien des Haemoproteus, welche sich aus dem Ookineten entwickeln sollten, nicht bestätigt.

Im Darm der Hippoboscide Lynchia brunea oder lividicolor (OLIV.), einer in Taubenställen häufigen Fliege, erfolgt die Befruchtung, welche nach dem für alle Hämoproteusarten bekannten Typus verläuft (vgl. Fig. 52).

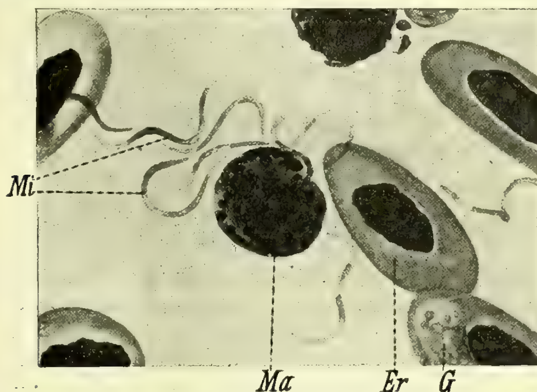


Fig. 52. Anisogame Kopulation bei Haemoproteus. *Ma* Makrogamet, *Mi* Mikrogameten, *Er* Erythrocyt, *G* ein nur zum Teil abgebildeter, noch endoglobulärer Makrogamet. Nach einer Mikrophotographie von WASIELEWSKI aus DOFLEIN.

Die Zygote ist als sog. Ookinet beweglich und schnürt am Hinterende nacheinander zwei pigmentführende Plasmaklumpen ab. Die nunmehr pigmentfreien, auf die halbe Größe reduzierten Ookineten scheinen im Insekt keine weiteren Entwickelungsvorgänge mehr durchzumachen. Beim erneuten Saugen der Lynchie geraten sie in das Taubenblut. Nach 2 Wochen findet man die Parasiten in der Taubenlunge in einkernigen Leukocyten, als kleine (3—4 μ) Protoplasmaklümpchen mit einem Chromatinfleck. Im Leukocyten teilt er sich in 12—15 oder mehr Teilstücke. Diese wachsen rapid zu länglichen Plasmaklumpen (8—12 μ) heran, die sich mit einer feinen Membran umgeben („Cysten" ARAGÃOS). Die Cysten wachsen sehr stark heran, der Leukocyt wird zerstört und die Cysten liegen in großen Haufen beisammen, so daß die Lungenkapillaren häufig verstopft werden. Die Cysten bilden Teilsprößlinge in enormer Anzahl, welche die Cysten verlassen und sofort in rote Blutkörperchen eindringen, was meist schon in der Lunge zu geschehen scheint. Manchmal werden wohl auch ganze Cysten vom Blutstrom mitgeführt. Die geschilderten Vorgänge in der

Taubenlunge, welche mindestens 26 Tage in Anspruch nehmen, faßt Aragão, indem er das Hauptgewicht auf den Ort (Wirbeltier vermutlich = Zwischenwirt) legt, als Schizogonie auf. Dieselbe spielt sich also hauptsächlich im Leukocyten ab. Die Teilsprößlinge machen nun im roten Blutkörper wahrscheinlich keine Vermehrung durch (nur Labbé [1894] hat eine solche angegeben [Formen aus Feldlerche und Buchfink]); sie wachsen vielmehr zu geschlechtlich differenzierten sog. Halteridien heran, welche beim Stich des Ueberträgers in dessen Darmlumen geraten, wo sich dann die Befruchtung abspielt.

Haemoproteus noctuae Celli & Sanfelice, die durch Schaudinns Untersuchungen berühmt gewordene Form aus dem Blut des Steinkauzes. Ueberträger ist nach Schaudinn Culex pipiens. — Sowohl Schaudinn wie Aragão geben für ihre Arten an, daß schon einmal infizierte Individuen gegen Neuinfektionen immun seien.

Es sind noch eine große Anzahl Arten aus den verschiedensten Vögeln beschrieben worden. Außer für H. noctuae (Schaudinn) finden sich noch keine Angaben über die Sporogonie. Die Schizogonie kann, so wie bei H. oryzivorae (Anschütz) aus dem Reisvogel Padda oryzivora und columbae (Aragão) frühzeitige Anzeichen eines geschlechtlichen Dimorphismus aufweisen. Sie läuft meist in inneren Organen (Lunge, Milz etc.) ab.

Gattung: **Leukocytozoon** Danilewsky.

Auch diese Gattung läßt sich noch nicht sicher im System lokalisieren. Leukocytozoon ziemanni wäre nach Schaudinns vorläufiger Mitteilung (1904) als Spirochäte zu bezeichnen, da Schaudinn vorübergehend an eine sehr nahe Verwandtschaft von Trypanosomen und Spirochäten glaubte. Fantham beschrieb aber für L. lovati eine Schizogonie aus der Milz des Moorhuhns Lagopus scoticus, welche, ebenso wie andere Tatsachen, dazu führen würde, auch die Leukocytozoen den Coccidien anzuschließen. Auch für Leukocytozoen sind Blepharoplaste angegeben worden. Miss Porter, Bertrand u. a. befürworten ein Aufheben der Gattung, weil der Wohnort des Parasiten allein nicht als Gattungsmerkmal genüge, und wünschen eine Vereinigung mit Hämo- resp. Leukocytogregarinen und Plasmodien. Wenyon (1910) stellt dem gegenüber die Gesichtspunkte zusammen, welche für die Beibehaltung der Gattung sprechen.

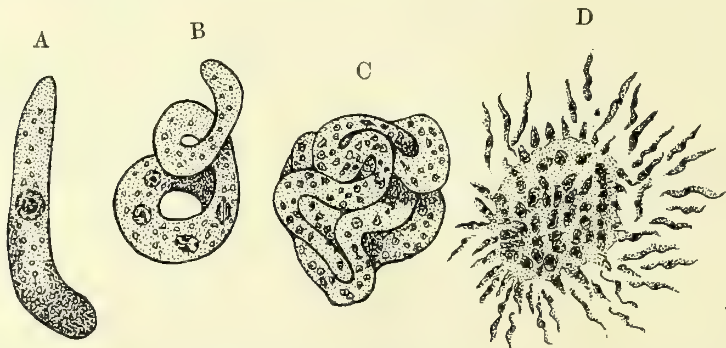


Fig. 53. Schema der Ausbildung indifferenter „Trypanosomenstadien" aus den Ookineten von Leukocytozoon ziemanni. Erklärung im Text. Nach Schaudinn.

Die Leukocytozoen sind wie die Hämoproteusarten ausschließlich Vogelparasiten, welche jedoch kein Pigment führen. Die vegetativen Stadien sind im Gegensatz zu den Leukocytogregarinen etc. nicht in Hüllen eingeschlossen und vermögen die Wirtszelle nicht zu verlassen, um sich im Blut zu bewegen. Ob die Wirtszellen Leukocyten oder Erythrocytoblasten sind, ist noch nicht entschieden. Die agame Vermehrung scheint in inneren Organen vor sich zu gehen. Ueber den Uebertragungsmodus und die Befruchtungserscheinungen ist außer den unten erwähnten Angaben SCHAUDINNS nicht viel bekannt. Es werden auch hier aus dem peripheren Blut differente Gametocyten angegeben. Die Befruchtung erfolgt wohl nach dem Typus der Plasmodien und es treten bewegliche Ookineten auf. Eine besonders auffällige Gestalt haben dieselben nach SCHAUDINN bei L. ziemanni (Fig. 53). Der Ookinet (A) wächst in die Länge und legt sich zu einem Knäuel zusammen, währenddessen sich der Kern durch viele Mitosen nach Coccidienart (vgl. etwa Fig. 46) geteilt hat (B, C). Dann zerfällt das Ganze in einen ansehnlichen zentralen Restkörper und sehr viele Teilsprößlinge, welche Trypanosomen- (resp. Spirochäten-)gestalt haben sollen (D).

Es ist für manche Arten der Gattung außerordentlich charakteristisch, daß der Parasit zusammen mit dem befallenen Blutkörperchen eine eigentümliche spindelartige Gestalt aufweist, deren Zustandekommen noch kontrovers ist (vgl. Fig. 54).

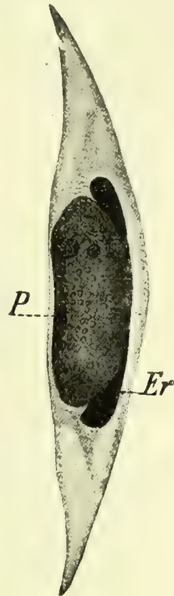


Fig. 54. Leukocytozoon ziemanni nach LÜHE. *Er* Kern des Erythrocyten, *P* der Parasit. Nach LÜHE.

L. ziemanni LAVERAN im Blut von Raubvögeln. L. lovati SELIGMANN & SAMBON im Blut von Lagopus scoticus; Schizogonie in der Milz. Wahrscheinlich durch Ornithomyia lagopodis übertragen. L. caulleryi MATHIS & LÉGER im Haushuhn, in Tonkin.

2. Unterordnung: **Haemosporidia** DANILEWSKY em. SCHAUDINN.

SCHAUDINN hat bereits 1899 auf die außerordentliche Aehnlichkeit der Fortpflanzungsverhältnisse der Hämosporidien mit denen der Coccidien hingewiesen. Ueber die neueren Bestrebungen, die Hämosporidien von den Sporozoen abzutrennen, vgl. auf S. 27, 28, 39, 74, 81, 92 usw.

Vorwiegend in Erythrocyten von Wirbeltieren (Vögel, Säugetiere)*), nicht ebenso häufig auch in Zellen blutbereitender Organe parasitierende, coccidienähnliche Telosporidien, welche sich im wesentlichen in drei Punkten von den Coccidien unterscheiden, Verhältnisse, die zum Teil schon bei den im Coccidienanhang besprochenen Formen verwirklicht waren: Der Generationswechsel (Schizogonie + Sporogonie) ist mit Wirtswechsel kombiniert; d.h. die Schizogonie spielt sich im Wirbeltierblut ab, die Be-

*) Nur die Angehörigen der Gattung Haemocystidium finden sich in kaltblütigen Wirbeltieren (Reptilien).

fruchtung und Sporogonie im übertragenden Insekt. Als Anpassungen an den Wirtswechsel sind zwei weitere Eigentümlichkeiten aufzufassen. Die Zygote wird nicht sofort zur Oocyste, sondern macht zuvor ein bewegliches Stadium durch: sie dringt als sogenannter Ookinet durch das Darmepithel des Insekts und encystiert sich erst dann an resp. in der Außenwand des Darms. Die Sporoblasten bilden keine Hüllen. Die Sporozoiten wandern in die Speicheldrüsen des Ueberträgers und werden bei dessen Stich in das Wirbeltierblut übergeimpft. Als Paradigma des Zeugungskreises sei in Kürze die Darstellung Schaudinns (1899) für Proteosoma praecox wiedergegeben (Fig. 55), einen Parasiten des Vogelblutes, welcher von der Stechmücke Culex pipiens übertragen wird:

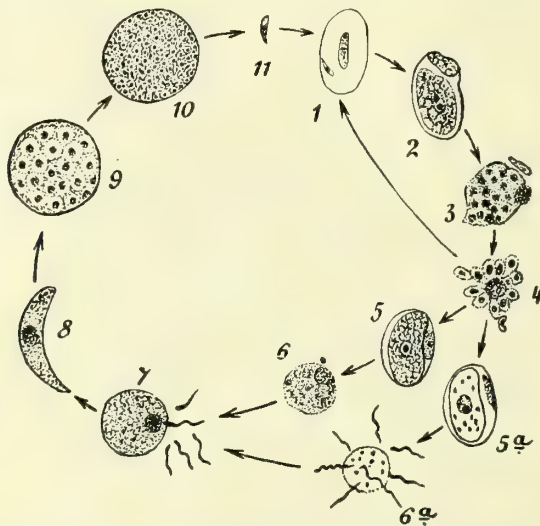


Fig. 55. Schema des Zeugungskreises von Proteosoma. 1—4 Schizogonie, 5—6 Ausbildung der Gameten, 7 Befruchtung, 8—11 Sporogonie. Genaueres vergl. im Text. Nach Schaudinn.

Im Vogel spielt sich die Schizogonie (1—4) ab. Die Sporozoiten (11) gelangen durch den Stich der Mücke in das Blut des Vogels. Sie dringen in die Erythrocyten (1) ein, wo sie unter reichlicher Pigmentablagerung zu Schizonten (2) heranwachsen. Der Kern der Wirtszelle wird zur Seite gedrängt. Hierauf erfolgen Kernteilungen (3), welche den bei Coccidien beschriebenen ähnlich sind (vgl. Fig. 46), und der Schizont zerfällt in amöboid bewegliche Merozoiten, während ein Restkörper mit dem Pigmente zurückbleibt (4). Die Merozoiten dringen von neuem in Erythrocyten ein und machen neue Schizogonien durch (Autoinfektion, multiplikative Vermehrung; vgl. in Fig. 55 den von 4 nach 1 zurücklaufenden Pfeil). Nach einiger Zeit wachsen manche Schizonten langsamer heran, scheiden sehr feinkörniges Pigment ab und sind dazu an ihrem dichteren, stark lichtbrechenden Plasma sowie der bohnenförmigen Gestalt erkennbar; es sind die Makrogametocyten (5). Etwas schneller wachsen die Mikrogametocyten heran. Sie zeigen bohnenförmige Gestalt, hyalines Plasma und grobkörniges Pigment (5a). Beide Gametocyten verlieren das

Karyosom. Damit ist der Makrogamet differenziert; der Mikrogametocyt bildet, wiederum wie bei Coccidien, nach multipler Kernteilung eine Anzahl von Mikrogameten, welche geißellos sind (6a) und nach HARTMANN eine undulierende Membran besitzen sollen (1907).

Nun gelangen die Gameten resp. die Gametocyten beim Saugakt in den Darm des Ueberträgers; dort findet die Befruchtung (7) statt. Der Makrogamet bildet einen Empfängnishügel, es dringt ein einziger Mikrogamet ein. Der Anreiz zur Befruchtung ist vermutlich mit der Aenderung des Milieus (veränderter osmotischer Druck, Temperaturerniedrigung) gegeben, indem die Befruchtung ebenso eintritt, wenn ein Tropfen gametenhaltigen Blutes auf den Objektträger gebracht wird. Die Zygote wandert als wurmförmiger Ookinet (8) durch eine Darmepithelzelle in die Submucosa, wo derselbe eine Cystenhülle abscheidet und so zur ansehnlichen kugeligen Oocyste (9, 10) wird; diese buchtet die Darmwand wie einen großen Hügel in die Leibeshöhle aus. In der Oocyste geht die Sporogonie vor sich. Der Cysteninhalt zerfällt in zahlreiche nackte Sporoblasten (9); diese liefern unter Restkörperbildung außerordentlich zahlreiche Sporozoiten (10), welche durch Platzen der Oocystenhülle in die Leibeshöhle und mit dem Lymphstrom in die Speicheldrüse geraten. Von dort aus werden sie durch den Mückenstich von neuem auf das Wirbeltier übertragen (11, 1).

Für verschiedene Formen (z. B. den Tertianparasiten nach SCHAUDINN, Plasmodium brasilianum GONDER & v. GOSSLER [1908] u. a.) ist Dimorphismus resp. Trimorphismus der Schizogonien angegeben worden, welcher, etwa wie bei Cyclospora, als frühzeitig erkennbarer Geschlechtsdimorphismus (♂, ♀ und event. indifferente Formen) gedeutet wird. — Ferner sind nach SERGENT, HARTMANN u. a. die Sporozoiten, Gametocyten und Mikrogameten doppelkernig (Blepharoplast und Kern). — Die Makrogameten sind oft durch Langlebigkeit ausgezeichnet und können durch gelegentliche Rückkehr zur Schizogonie, ohne daß sie befruchtet worden wären (Parthenogenese), zu Rezidiven Anlaß geben (vgl. SCHAUDINN, 1902).

Die Hämosporidien werden zusammengefaßt in der einzigen Familie der

Plasmodidae:

Blutkörperchenparasiten von Säugern, Vögeln und Reptilien, die durch reichliche Bildung hämatogener Pigmente ausgezeichnet sind. Schizogonie in Erythrocyten von Wirbeltieren, häufig in inneren Organen (Milz etc.), mit meist ausgesprochener amöboider Beweglichkeit der Sporozoiten und Schizonten; letztere besitzen oft eine große zentrale Vakuole (Ringformen). Es erübrigt sich an dieser Stelle genauer auf die betreffenden Formen einzugehen, da in diesem Bande ein ausführlicher Spezialaufsatz über die Plasmodiumarten erscheint.

Gattungen: Proteosoma,
{Plasmodium,
{Laverania,
Achromaticus,
Polychromophilus,
Haemocystidium.

Gattung: **Proteosoma** Grassi u. Filetti.

Ausschließlich Vogelparasiten. Ueberträger Culexarten (C. pipiens L., C. nemorosus Meig., C. fatigans Wiedemann u. a.). Nach Neumann läßt sich Stegomyia fasciata mit Pr. infizieren und vermag in beschränktem Maße die Parasiten zu übertragen.

Gattung: **Plasmodium** Marchiafava u. Celli.

1. Tropicaparasit (Laverania malariae Gr. & F., Plasmodium praecox Gr. & Fel. em., Plasmodium falciparum Walch). Erreger der als Tropica, Perniciosa, Quotidiana, Aestivo-Autumnalfieber, Bidua, Tertiana maligna bekannten gefährlichsten Fieber. Die kleinste Form. Die Erythrocyten weisen häufig die sog. Maurersche Fleckung auf.

2. Tertianparasit: Plasmodium vivax Gr. & F. Erreger des Tertianfiebers. Blutkörperchen mit der sog. Schüffnerschen Fleckung.

3. Quartanparasit: Plasmodium malariae. Erreger der Quartana.

Alle menschlichen Malariaparasiten werden durch Anophelesarten übertragen (A. claviger Fabricius, A. superpictus Gr., A. pseudopictus Gr., A. bifurcatus L.), in den Tropen eventuell auch noch durch andere Anophelinengattungen.

Neben den menschlichen Plasmodien sind teils sehr ähnliche Formen aus Affen (Meerkatzen, Pavianen, Schimpansen, Orang Utan u. a.) beschrieben worden. (Plasmodium kochi Laveran, inui Halb & Prow., brasilianum Gonder & v. Berenberg-Gossler u. a.).

In die Gattung Polychromophilus stellt Dionisi gewisse Fledermausplasmodien, auch die Angehörigen der Gattung Achromaticus parasitieren in Fledermäusen. Dieselben bilden kein Pigment.

Haemocystidiumarten sind aus Kaltblütern (Reptilien) beschrieben worden. Sie führen Pigment. Die ringförmigen Schizonten sind nicht amöboid beweglich. Im kreisenden Blut werden nur 2, höchstens 4 Merozoiten gebildet. Die Merozoiten wachsen später zu ausgesprochen dimorphen Gametocyten heran, welche beide durch eine sehr primitive Kernteilung zweikernig werden (Dobell 1910). Die Weiterentwickelung ist unbekannt.

Haemocystidium simondi Castellani & Willey aus dem Gecko Hemidactylus leschenaultii.

Anhang zu den Hämosporidien:

Die Babesien. (Piroplasmen.)

Die Babesien werden wegen des Vorkommens färbbarer Gebilde, die als Blepharoplasten bezeichnet werden, besonders aber weil gelegentliches Vorkommen geißeltragender Stadien im Blut des Wirbeltieres angegeben wurde, von Hartmann u. a. als Bindeglieder zwischen Trypanosomen und Hämosporidien betrachtet. Die bisher vorliegenden Angaben über den Zeugungskreis sprechen entscheidend weder für die Zugehörigkeit der Babesien zu den Trypanosomen, noch zu hämosporidienartigen Formen; weitere Untersuchungen über Vertreter der interessanten Gruppe sind dringend erwünscht.

Außerordentlich kleine unpigmentierte Parasiten der roten Blutkörperchen von Säugetieren, welche durch Zecken übertragen werden. Ovarialinfektionen. Im Säugetier treten bei Beginn der Infektion freie kleine Formen mit Hauptkern und Blepharoplast auf, die bald in Erythrocyten eindringen. Dort können sie Ringformen annehmen, amöboid werden und sich durch Knospung vermehren. Später finden sich vorwiegend birnförmige Stadien, welche sich durch Längsteilung vermehren. Die Parasiten werden auch frei im Blutplasma gefunden. Besonders Breinl & Hindle sahen zweigeißelige, große Flagellatenstadien im Blutplasma eines Hundes, einen Tag vor seinem Tod (vgl. dazu Nuttall & Graham-Smith und Hartmann). — Außer gewissen Stadien aus dem Ueberträger, welche von Christophers als Ookineten gedeutet wurden, ist über die Gamogonie bei der Gattung Babesia noch nichts bekannt. Ueber eine Theileriaart (1911) sind wir durch Gonder besser unterrichtet, welcher auch die Schizogonie von Th. parva aus der Milz, Lymphdrüsen etc. beschrieb (Plasmakugeln Kochs). Durch Blutinjektion lassen sich Babesiaarten leicht experimentell übertragen; mit Theileriaarten gelingt die Uebertragung nur, wenn man kranke Milzstücke transplantiert.

Die Babesien, welche auch praktisch eine eminente Bedeutung haben (Küstenfieber, Rindermalaria etc.), werden in einem Spezialaufsatz dieses Bandes ausführlich beschrieben.

Babesia canis P. & G. V., B. mutans Theiler, B. ovis Babes u. a. Theileria parva Theiler, Erreger des ostafrikanischen Küsten- oder Rhodesiafiebers.

3. Ordnung: **Gregarinae**.

Als vegetative Stadien einkernige, mittelgroße bis große Telosporidien von meist sehr charakteristischer Gestalt. Viele Formen (Cephalina, s. unten) zeigen den länglichen Körper durch ringförmige Querfurchen in mehrere Stücke gegliedert (Epimerit, Protomerit, Deutomerit, vgl. z. B. Fig. 56). Körper meist deutlich in Ekto- und Entoplasma differenziert. Das Ektoplasma kann sich aus mehreren Schichten zusammensetzen. Im Entoplasma liegt der ansehnliche, meist einen großen Binnenkörper führende Kern*). — Kontraktile Vakuolen sind nicht vorhanden. — Mundstellen fehlen; die Nahrung wird auf osmotischem Wege allseitig durch die Körperoberfläche aufgenommen**). — Die Gregarinen parasitieren im Darm und dessen Anhangsorganen oder in Körperhöhlen von Würmern, Echinodermen, Arthropoden und Mollusken. Aus Wirbeltieren sind keine Gregarinen bekannt. Sie können, besonders wenn sie im Darm blutsaugender Insekten vorkommen — so fand Johnson (1902) Gregarinen im Darm von Ano-

*) Bei einigen Formen (Pterocephalus) kommt außerdem im Protomeriten ein mit Kernfarbstoffen tingierbares Korn vor, der sog. Protomeritenkern.

**) Mehrfach wurde die Vermutung ausgesprochen (z. B. von Léger & Duboscq 1902), daß die Epimeritanhänge von Formen wie Pyxinia (Fig. 56), Pterocephalus (Fig. 57) u. a. nicht nur der Fixierung des extracellulären Parasiten an der Oberfläche der Wirtszelle, sondern auch dem Aussaugen derselben dienen. Eine weitergehende Angabe über eine Spermatozoen fressende Gregarine mit einem Cytostom entbehrt wohl der Wahrscheinlichkeit.

pheles maculipennis, Wenyon (1911) eine Lankesteria (L. culicis) im Darm von Stegomyia fasciata — bei ungenügender Untersuchung leicht zu Verwechselungen mit Stadien von Blutparasiten Anlaß geben.

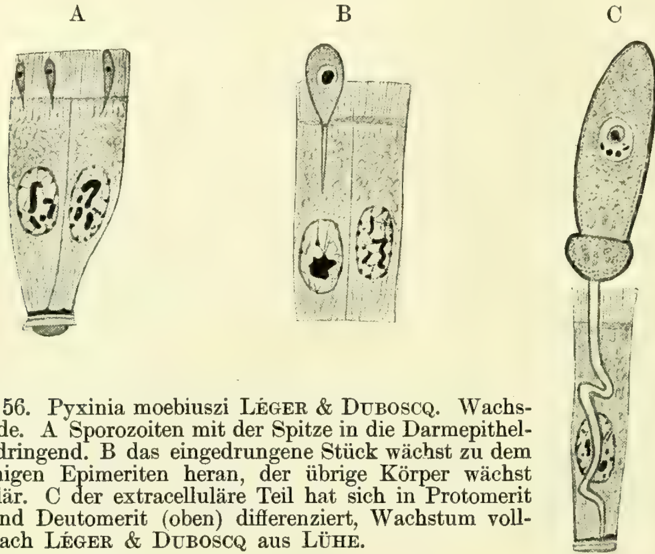


Fig. 56. Pyxinia moebiuszi Léger & Duboscq. Wachstumsperiode. A Sporozoiten mit der Spitze in die Darmepithelzellen eindringend. B das eingedrungene Stück wächst zu dem wurmförmigen Epimeriten heran, der übrige Körper wächst extracellulär. C der extracelluläre Teil hat sich in Protomerit (unten) und Deutomerit (oben) differenziert, Wachstum vollendet. Nach Léger & Duboscq aus Lühe.

Man unterscheidet bei den typischen Gregarinen (Eugregarinaria) als Acephalina (Monocystidea) und Cephalina (Polycystidea) ungegliederte (vgl. Fig. 64) und gegliederte Formen (z. B. Fig. 56, 57) voneinander. Die ersteren, meist Coelom-, seltener Darmparasiten, sind relativ einfach gebaut und meist stark metabolisch. Die gegliederten Formen lassen stets wenigstens zwei Abschnitte, den Protomeriten und Deutomeriten, erkennen, zu denen auf gewissen Entwicklungsstadien noch der

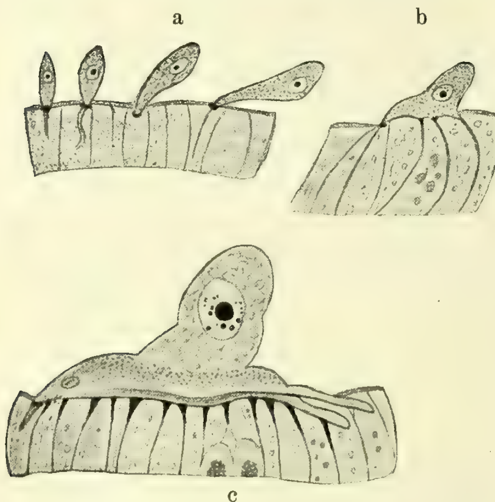


Fig. 57. Pterocephalus nobilis, Wachstumsperiode am Darmepithel von Scolopendra cingulata. Vergr. 1400. a Partielles Eindringen der Sporozoiten; b, c der Protomerit breitet sich aus und entsendet zahlreiche feine Filamente in das Darmepithel. Nach Léger & Duboscq aus Lühe.

Epimerit kommt, ein ektoplasmatischer Anhang, welcher die verschiedensten Formen (Hakenkrönchen, Fäden etc.) haben kann und das Tier, welches selbst frei in das Lumen des befallenen Organs hineinragt,

in der Wirtszelle verankert. Fig. 65 zeigt verschiedene Formen von Epimeriten, in Fig. 56 ist die Entstehung des Epimeriten aus dem in die Epithelzelle eingedrungenen Stück des Sporozoiten wiedergegeben. Bei Pterocephalus (Fig. 57) ist der Protomerit über viele Darmepithelzellen ausgebreitet; auf ihm gleichmäßig verteilt sitzen zahlreiche feine, haarartige Fortsätze, die, dem Epimeriten vergleichbar, in oder zwischen die Epithelzellen eindringen. In zahlreiche metamerenartige Stücke gegliedert ist Taeniocystis mira, ein Tier von bandwurmartigem Habitus. Am Vorderende besitzt auch sie auf jugendlichen Stadien einen Epimeriten (vgl. Fig. 58 A, B).

Das Ektoplasma der gegliederten Formen läßt meist vier Schichten erkennen. Zu äußerst den Epicyt, welcher nach Schewiakoff (1894) fein längskanelliert ist, indem längsverlaufende Leisten mit Furchen alternieren (bei Clepsidrina munieri nach Schewiakoff etwa 500), darunter die Gallertschicht, welche durch die Furchen des Epicyts Gallerte nach außen ausscheiden kann; letztere spielt bei der Bewegung eine Rolle. Beide Schichten sind Produkte des lebenden Ektoplasmas; dieses folgt nach innen als dritte Schicht; es rückt an den Einschnürungsstellen des gegliederten Körpers



Fig. 58. Taeniocystis mira. A junges Stadium mit Epimerit. B älteres beinahe ausgewachsenes Stadium, das den Epimeriten schon abgeworfen hat. *Ep* Epimerit, *Pm* Protomerit. In dem segmentierten Deutomeriten der Kern *N*. Nach Léger.

in die Tiefe und vereinigt sich zentral, um das Endoplasma vollständig in isolierte, den Körperabschnitten entsprechende Inseln abzuschnüren. Endlich liegen an vierter Stelle dem Endoplasma zirkuläre Myocytfibrillen auf. Im Endoplasma finden sich häufig Reservestoffkörper aus paraglykogenartiger Substanz, Kristalle, Fett und Vakuolen. Kontraktile Vakuolen fehlen stets.

Die Bewegungen der Gregarinen sind sehr eigenartig. Neben den aktiven Veränderungen der Körpergestalt, wie peristaltischen Kontraktionen, welche in der Längsrichtung über das Tier hinziehen, Streckungen und Krümmungen, die wohl großenteils auf Rechnung der Myocytfibrillen zu setzen sind, lassen sich Vorwärtsbewegungen ohne wesentliche Aenderung der Körpergestalt beobachten. Sie werden zurückgeführt auf die Ausscheidung eines hohlen Gallertstieles, welcher durch sein passives Wachstum — die aus den Epicytfurchen ausgeschiedene Gallerte fließt am Körper nach hinten und bildet dort den Stiel, indem sie hinter dem Tier erstarrt und sich an der Unterlage festheftet — die Gregarine vorwärts stemmt. Auf einige noch unklare Punkte in dieser Erklärung hat besonders Crawley (1902/5) hingewiesen.

Die Fortpflanzungsverhältnisse sind bei den drei Unterordnungen, den Eugregarinaria, Schizogregarinaria, Aggregataria recht verschieden:

Bei den Eugregarinaria fehlt die Schizogonie gänzlich. Somit hat die multiplikative Fortpflanzung der Coccidien und Hämosporidien kein Analogon; der Ausfall wird durch die Intensität der propagativen Vermehrung (Sporogonie) nur unvollkommen gedeckt. — Der Sporozoit wächst ohne jegliche Teilungen enorm heran; das völlig erwachsene Tier muß, im Gegensatz zu den Coccidiomorpha, nicht als Schizont, sondern als Gamont (Gametocyt) bezeichnet werden. Zwei Gamonten legen sich zur Syzygie zusammen und bilden, innerhalb einer gemeinsam abgeschiedenen Cyste (Syzygiencyste), viele Gameten, wobei Restkörper zurückbleiben. Es sind entweder Isogameten oder Anisogameten; beide Extreme sind durch viele Uebergänge miteinander verbunden (vgl. Fig. 59). Jede der zahlreichen in der Syzygiencyste vereinigten Copulae umgibt sich mit einer Hülle und wird damit zur Spore (Pseudonavicelle); in jeder Spore läuft eine Sporogonie ab, indem der Sporeninhalt in 8 Sporozoiten zerfällt. Die Sporen müssen ins Freie geraten und von einem neuen

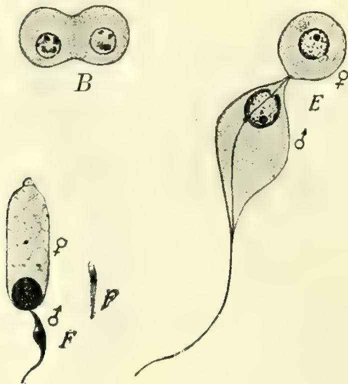


Fig. 59. Gameten verschiedener Gregarinenarten. B Isogameten von Gregarina ovata, nach SCHNITZLER. E Anisogameten von Stylorhynchus longicollis; der bewegliche (♂) Gamet ist größer als der unbewegliche (♀) Gamet; nach LÉGER. F Anisogameten von Pterocephalus nobilis; der bewegliche (♂) Gamet ist kleiner als der unbewegliche (♀). Nach LÉGER & DUBOSCQ.

Wirtstier derselben Art aufgenommen werden. In dessen Darm verlassen die Sporozoiten ihre Hüllen und vermitteln die Neuinfektion. — Das Wachstum des Sporozoiten zum erwachsenen Gamonten findet nur bei wenigen Formen (Lankesteria) bis zu Ende innerhalb einer Zelle statt; gewöhnlich wird die Wirtszelle vor Beendigung des Wachstums verlassen, oder der Sporozoit dringt von vornherein nur mit einem Ende in die Wirtszelle ein; der intracelluläre Teil wird zum Epimeriten des selbst extracellulären Tieres, das vor der Syzygienbildung, welche stets frei im Lumen des Darmes oder des sonstigen befallenen Organes vor sich geht, den Epimerit abwirft, resp. resorbiert und so zum freien beweglichen Gamonten wird.

Die Schizogregarinen besitzen im Gegensatz zu den besprochenen typischen und auch weitaus zahlreicheren Formen eine Schizogonie; bei ihnen ist die Befruchtung stets isogam (nur bei Selenococcidium, einer zu den Coccidien überleitenden Form [vgl. S. 104], besteht Anisogamie). In manchen Fällen (Genus Ophryocystis) bildet jeder Gamont einen einzigen Gameten, so daß jede Syzygie, außer in dem seltenen Fall der Parthenogenese beider Isogameten, eine einzige Spore liefert. Bei Schizocystis, Selenidium etc. verläuft die Sporogonie im Prinzip ebenso wie bei Eugregarinen.

Die Aggregatarien haben ebenfalls schizogene Fortpflanzung. Die Befruchtung ist anisogam. Außerdem aber ist bei ihnen, analog den Verhältnissen bei Hämosporidien, Hämogregarinen etc., der Generationswechsel mit Wirtswechsel verbunden. Die Schizogonie geht in Crustaceen, die Gamogonie, Befruchtung und Sporogonie in Tintenfischen vor sich.

Als Krankheitserreger haben die Gregarinen für den Mediziner wenig Bedeutung, da sie erstens nur in Wirbellosen vorkommen, ferner auch diesen in der Regel keinen erheblichen Schaden zufügen. Da es kaum wahrscheinlich ist, daß die Gregarinen für den Wirt spezifisch giftige Substanzen in erheblicher Menge ausscheiden, beruht der Schaden, welchen die Parasiten anrichten, wohl in der Hauptsache neben der Entziehung von Nährstoffen auf der Zerstörung befallener Zellen. Nun läuft in vielen Fällen der größere Teil des Entwickelungskreises extracellulär ab. Die relativ zu den Coccidien wenig zahlreichen intracellulären Stadien freilich schädigen die Wirtszelle geradeso wie die Coccidien und ähnliche Formen, doch verhindert der Ausfall der Schizogonie eine derartige Ueberschwemmung z. B. des Darmepithels, wie sie etwa bei Infektion mit Cyclospora statt hat, so daß, außer bei immer erneuter Infektion per os, die Epithelregeneration nicht gestört wird.

1. Unterordnung: **Eugregarinaria** Doflein.

Typische Formen. Schizogonie fehlt stets: Der Sporozoit wächst direkt, ohne sich zu teilen, zum Gamont heran. Die Sporozoiten führen meist den Kern dem einen Ende genähert (im Gegensatz zu den Coccidien- und Hämosporidiensporozoiten). Die Wachstumsperiode (der Sporozoiten zu Gamonten) verläuft nur bei wenigen Formen (Lankesteria) ganz intracellulär. Die meisten Formen sind nur zu Beginn der Wachstumsperiode intracellulär oder während des ganzen Wachstums frei; oder sie sind mit dem aus dem intracellulären Stück des Sporozoiten entstandenen Epimeriten an der Wirtszelle festgeheftet, selbst aber extracellulär und werden vor der Gamogonie durch Verlust des Epimeriten frei. Die Befruchtung ist bald isogam, bald anisogam (vgl. Fig. 59). — Viele Sporen in einer gemeinsamen, von der Syzygie abgeschiedenen Cystenhülle; jede Spore enthält 8 Sporozoiten.

Der Anschaulichkeit halber nehmen wir wiederum die Darstellung eines einzelnen Zeugungskreises voraus und wählen Lankesteria ascidiae R. Lankester, eine 1899 von Siedlecki genauer untersuchte Form aus dem Darm der Seescheide Ciona intestinalis (Fig. 60).

Im Darm der Ciona werden die Sporozoiten frei und dringen völlig in die Darmepithelzellen ein (1), wo sie sich abrunden, ovale Form annehmen (2) und enorm heranwachsen (3—5); die befallene Wirtszelle geht bis auf eine dünne Plasmahaut mit seitlich anliegendem Kernrudiment zugrunde und wird vom regenerierenden Darmepithel überwuchert, während die eingeschlossene Gregarine die Darmwand buckelartig nach außen vorwölbt. Nach vollkommen beendetem Wachstum durchbricht die Lankesteria das Darmepithel und lebt fortan frei im Darmlumen — nur selten gelangt sie durch Platzen der Basalmembran in den Blutstrom —. Im Darm

kann sie sich entweder mit einem eigentümlichen ektoplasmatischen Organ, dem sog. Tastpseudopod, äußerlich an einer Darmepithelzelle fixieren (vgl. S. 101, Fig. 64B) oder sich im Darmlumen frei umherbewegen (vgl. Fig. 64A und Fig. 60 6). Dort legen sich dann zwei Individuen aneinander (Syzygie) und umgeben sich unter

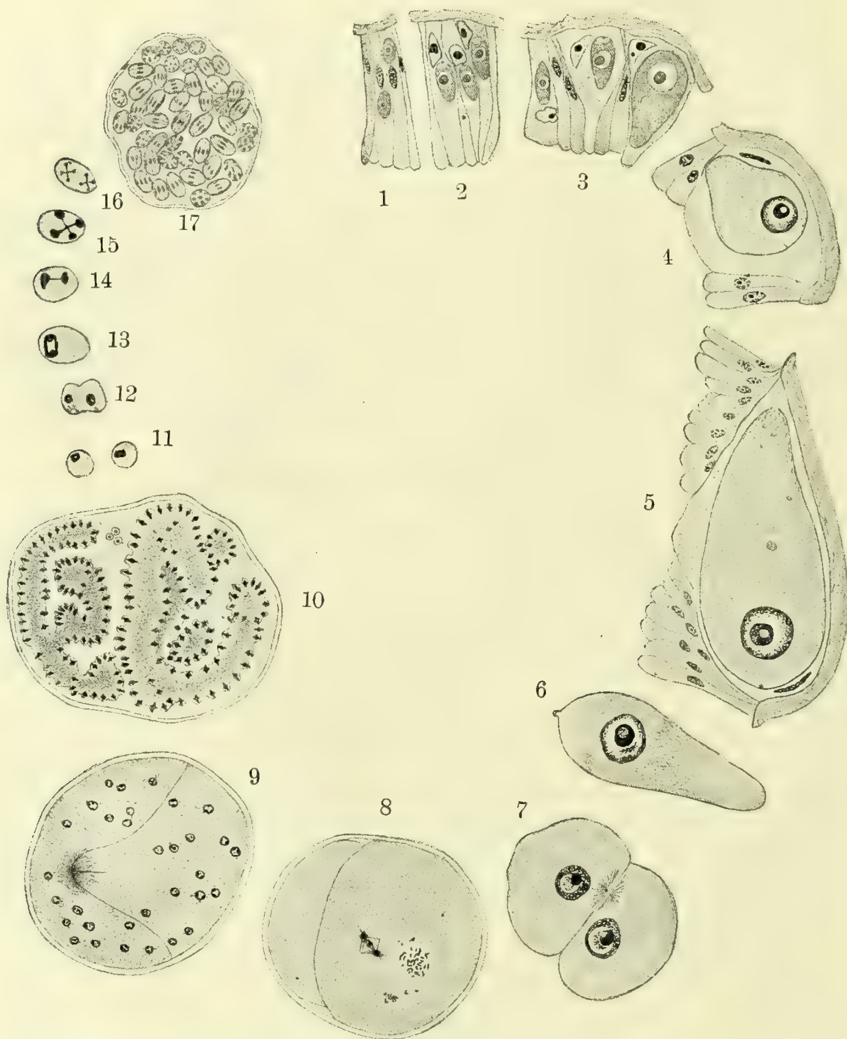


Fig. 60. Zeugungskreis von Lankesteria ascidiae R. L. 1—5 intracellulär verlaufende Wachstumsperiode, 6 freilebendes ausgewachsenes Tier (Gamont, Syzygit). 7 Syzygienbildung. 8—10 Gametenbildung. 11—13 Kopulation. 14—17 Sporogonie. Genaueres siehe im Text. Nach Siedlecki aus Lühe.

starker Rotation mit einer gemeinsamen Gallerthülle, um welche nach Aufhören der Rotation die eigentliche Cystenhülle ausgeschieden wird (8). Dann bildet der Kern eines jeden Syzygiten eine sehr kleine Spindel, während sein Binnenkörper und ein großer Teil des übrigen Kernmateriales zugrunde geht (8). Die

kleine Spindel teilt sich nun außerordentlich oft mitotisch (9), die zahlreichen Tochterkerne rücken an die währenddessen durch lappige Einschnürungen erheblich vergrößerte Oberfläche des Protoplasmas (10). Dort schnüren sie sich endlich, jeder von ein wenig Plasma umgeben, als Isogameten (11) ab, während die Protoplasmalappen, eventuell mit wenigen übriggebliebenen Kernen, als Restkörper degenerieren. Je einer der kugeligen Isogameten vom einen Syzygiten kopuliert mit einem Gameten des anderen Syzygiten (12, 13); die Copula wird zur Spore, in welcher nach Ablauf dreier metagamer Kernteilungen (14, 15, 16) 8 Sporozoiten entstehen (17). Die Sporen vermitteln die Neuinfektion: wenn sie in den Darm einer neuen Cione geraten, so schlüpfen die Sporozoiten aus, bohren sich in eine Darmzelle ein und der Zeugungskreis beginnt von neuem. —

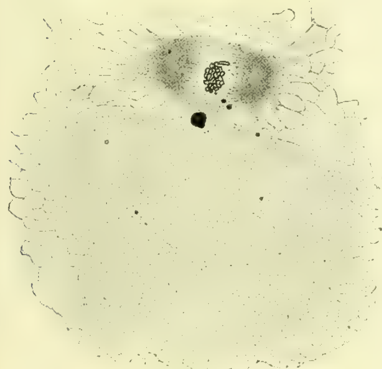


Fig. 61.

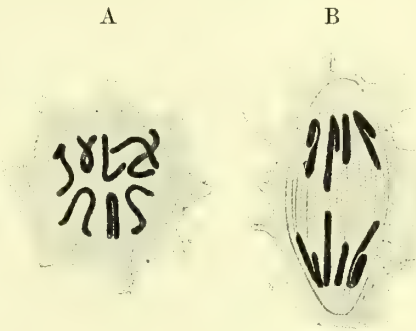


Fig. 62.

Fig. 61. Erste Teilungsspindel im Syzygiten von Monocystis rostrata Mulsow. Zeigt das Größenverhältnis des degenerierenden Kernanteils (unten) zu der kleinen Spindel (oben), die allein sämtliche Gametenkerne hervorbringt. Nach Mulsow.

Fig. 62. Reduktionsteilung bei Monocystis rostrata Mulsow. A Aequatorialplatte einer Vermehrungsspindel in einem Syzygiten, zeigt 8 Chromosome. B seitliche Ansicht wahrscheinlich derjenigen Spindel, deren Tochterplatten Gametenkerne liefern werden. Von den 8 Chromosomen wandern je 4 ungeteilt an die Pole. Die Gameten erhalten also die halbe Chromosomenanzahl. Nach Mulsow.

Cytologisch von Interesse ist der bei verschiedenen Formen variierende Modus der Bildung der ersten Teilungsspindel im Syzygiten. Fig. 61 gibt nach Mulsow den Vorgang für Monocystis rostrata aus der Samenblase des Regenwurmes wieder. Es treten zwei einander stark genäherte Strahlungen am Rande des enormen Kernes auf; zwischen dieselben geraten die acht, im Verhältnis zu dem übrigen Kerne winzigen Chromosomen, während der gesamte Kernrest mit dem großen Binnenkörper zugrunde geht. In den Vermehrungsspindeln (Fig. 62 A), welche aus der primären Teilungsspindel entstehen, finden sich ebenfalls acht Chromosome; bei einer der letzten Vermehrungsteilungen, vielleicht bei der letzten selbst, d. h. unmittelbar vor der Abschnürung der Gameten vom Restkörper, erhält jeder Tochterkern (Gametenkern) nur vier Chromosome (Fig. 62 B), indem die Chromosome diesmal nicht gespalten werden, sondern ungeteilt zu viert zu jedem Pol wandern. Es liegt

hier also unzweifelhaft ein echter Reduktionsvorgang vor; die Isogameten führen halb so viel Chromosome wie die Gamonten. Ebenso beschreiben Paehler (1904), Léger & Duboscq (1909) Reduktionsteilungen bei der Gametenbildung.

Sehr verschieden und auch von systematischem Wert ist die Gestalt der Sporen; sie können rund, oval, beiderseits zugespitzt, birnenförmig, spindelförmig, rechteckig sein, Anhänge tragen usw.

Man faßt die ungegliederten Eugregarinen als Acephalina — da sie niemals einen Epimeriten besitzen — oder Monocystidea, die gegliederten (alle Formen, die vorübergehend oder dauernd Epimeriten haben) als Polycystideen zusammen. Es gibt Uebergangsformen zwischen beiden Gruppen. Die monocystideen Gregarinen sind der Hauptsache nach Darm- oder Leibeshöhlenparasiten (besonders in Geschlechtsdrüsen etc.).

Die darmparasitierenden (Lankesteria) machen die ganze Wachstumsperiode in Darmepithelzellen durch (vgl. S. 97). Bei den monocystideen Coelomgregarinen (in hemimetabolen Insekten, Anneliden, Gephyreen, Echinodermen) wandert der Sporozoit direkt oder nach kurzem Aufenthalt in der Darmwand durch diese hindurch, um in das von den Wachstumsstadien bewohnte Coelom zu gelangen. Für einige Formen hat sich eine zu Beginn intracelluläre Wachstumsperiode konstatieren lassen. So wachsen die Monocystisarten der Samenblase des Regenwurmes in dessen Blastophoren heran, so daß die fast ausgebildeten Tiere von der vom Blastophor übriggebliebenen Plasmahaut mit den anhaftenden unterdessen differenzierten Spermatozoen mantelartig umgeben erscheinen, und ein Cilienkleid oder dgl. vorgetäuscht wird. Ein bei oberflächlicher Betrachtung ähnliches Bild bietet die Rhynchocystis pilosa Cuénot dar, deren Körperoberfläche allseitig von langen haarartigen Fortsätzen bedeckt ist.

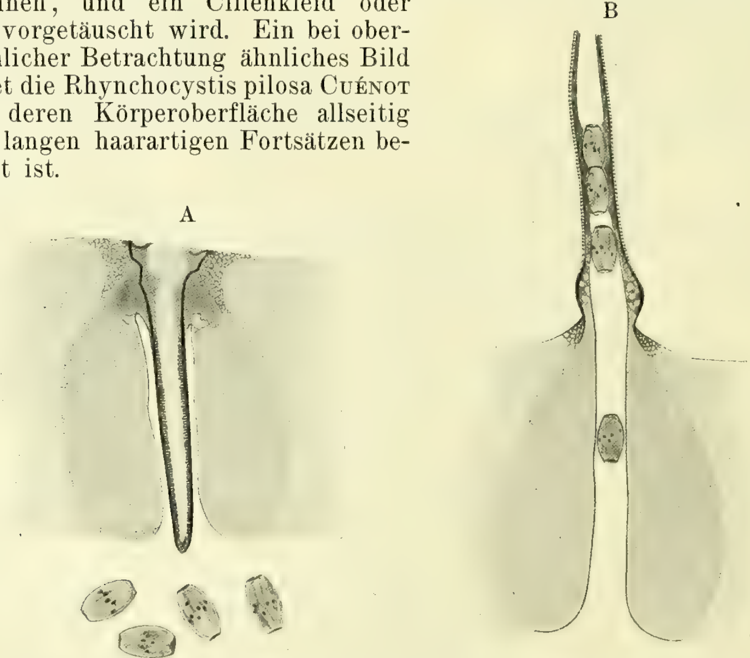


Fig. 63. Sporodukte von Clepsidrina ovata. B im ausgestülpten Zustand. Die Unterseite der beiden dargestellten Schnittpartien durch die Wand der Syzygiencyste ist gegen deren Inneres gewandt. Vergr. 575. Nach Schnitzler.

Von den polycystiden Gregarinen sind viele während der ganzen Wachstumsperiode extracelluläre Darmparasiten von Arthropoden. Der Sporozoit dringt mit einer Spitze in eine Darmzelle ein und differenziert in ihr den Epimeriten, während das Tier selbst ins Darmlumen hinausragt. (Pyxinia, Fig. 56, Pterocephalus, wo der Protomerit sich über viele Epithelzellen ausbreitet und mit feinen, von seiner Oberfläche auswachsenden Fäden [Homologa des Epimeriten] in resp. zwischen die Epithelzellen eindringt [Fig. 57], Stylorhynchus, wo der Kern vorübergehend im intracellulären Teil des Tieres liegt, Gregarina u. a.). Vor der Wachstumsperiode werden die Tiere frei, indem sie den Epimeriten abwerfen bzw. resorbieren (vgl. z. B. Fig. 58); sie können lange vor der Syzygienbildung sich nicht nur paarweise (Primit, Satellit), sondern auch dreistrahlerartig oder kettenförmig zu mehreren aneinander lagern; endlich kommt es auch hier zur Syzygienbildung. Unter den Polycystidea haben nur die Stenophoraarten eine intracelluläre Wachstumsperiode.

Manche Arten besitzen eine sehr merkwürdige, an die Sporangien der Mycetozoen erinnernde Eigentümlichkeit. Die Syzygie bildet Sporodukte (Fig. 63), von der Oberfläche der Cyste radiär nach innen verlaufende, am inneren Ende geschlossene Röhrchen, welche nach völliger Reifung der Cyste handschuhfingerartig nach außen gestülpt werden; die Sporen gelangen dann durch die Sporodukte ins Freie.

1. Legion: **Acephalina** Kölliker (= Monocystidea Stein).

Eugregarinen mit ungegliedertem Körper, stets ohne Epimeriten, meistens stark metabol; gewöhnlich Coelomparasiten.

Gattung: Monocystis Stein, besonders häufig in den Samenblasen von Oligochäten. Fortpflanzung vgl. S. 100. Viele Arten; Befruchtung isogam oder anisogam.

Gattung: Lankesteria Mingazzini. Lankesteria ascidiae Lank. aus dem Darm von Ciona intestinalis (vgl. Fig. 64). Fortpflanzung vgl. S. 97 f., Fig. 60.

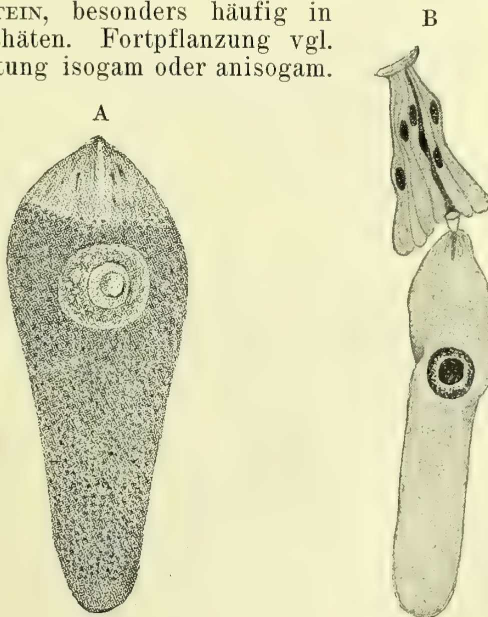


Fig. 64. Lankesteria ascidiae Ray Lankester. Völlig ausgewachsene Tiere (Gamonten), die entweder mit einem eigentümlichen Organell, dem sogenannten Tastpseudopod, sich am Darmepithel fixieren (B) oder sich freibeweglich (A) im Darmlumen aufhalten. Nach Siedlecki.

2. Legion: **Cephalina** Delage (= Polycystidea + Doliocystidea).

Gegliederte Eugregarinen mit Epimeriten (vgl. Fig. 65). Sehr zahlreiche Familien und Arten; Parasiten von Insekten, Myriopoden u. a.

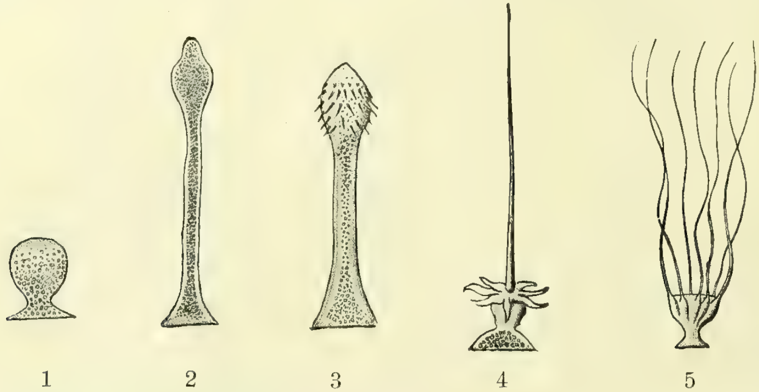


Fig. 65. Verschiedene Formen von Epimeriten bei den cephalinen Gregarinen. 1 Gregarina longa, 2 Stylorhynchus longicollis, 3 Geniorrhynchus monnieri, 4 Beloides firmus, 5 Cometoides crinitus. Aus Wasielewsky nach Léger.

Gregarina blattarum v. Siebold im Darm der Küchenschabe Periplaneta orientalis, durch Sporoduktenbildung der Syzygiencyste ausgezeichnet.

Pterocephalus nobilis Ai. Schneider (= Nina Grebnicki) (vgl. Fig. 57) aus Scolopendra cingulata Latr. Ueber den Haftapparat vgl. S. 101, die Gameten Fig. 59 F.

Pyxinia moebiuszi Léger & Duboscq aus dem Darm von Anthrenus verbasci (Fig. 56).

Taeniocystis mira aus Larven eine Diptere (Caratopogon solstitialis Winn.), vgl. Fig. 58.

Stylorhynchus longicollis Stein aus Käfern (Blaps, Scaurus tristis). Form mit anisogamer Befruchtung, vgl. Fig. 59 E und Fig. 65, 2.

2. Unterordnung: **Schizogregarinaria** Léger.

Gregarinen mit wohl ausgebildeter Schizogonie (progame Vermehrung) und sehr eigenartig gestaltenen agamen Stadien. Parasiten des Darmes oder von Anhangsorganen desselben (Malpighische Gefäße) bei Arthropoden, Anneliden, Gephyreen.

1. Familie: **Ophryocystidae** Léger & Duboscq.

Schizonten extracellulär. Der Sporozoit setzt sich auf der Oberfläche einer Zelle der Malpighischen Gefäße des befallenen Käfers an, wächst heran und gewinnt durch seitliche Ausbreitung konische Gestalt; durch Kernteilungen wird er vielkernig („schizontes mycetoides“ Légers) und zerfällt in Merozoiten, die der multiplikativen Vermehrung dienen. Später werden die Schi-

zonten nur zwei- bis vier-, selten sechskernig („schizontes grégarinoides“ LÉGERS)*); sie zerfallen in die Gamonten, welche frei im Darm sich zu zweit zur Syzygie zusammenlegen (Fig. 66 A).

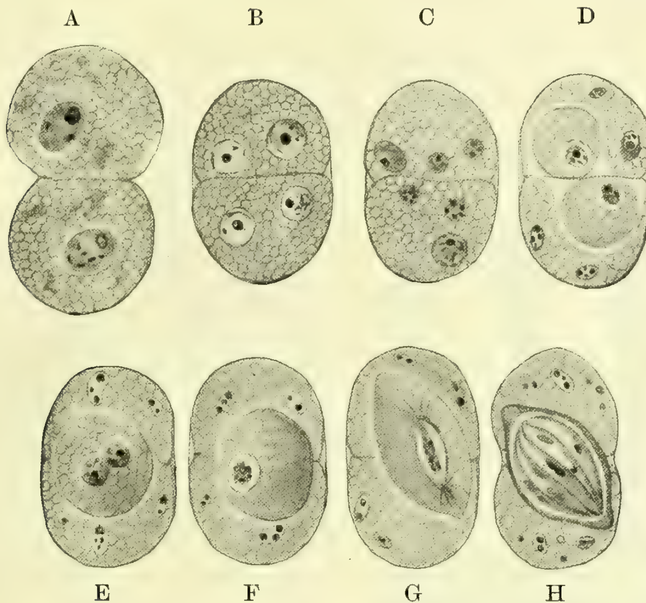


Fig. 66. Ophryocystis mesnili LÉGER. Syzygienbildung (A), Differenzierung des Gameten in jedem der beiden Syzygiten (B—D). Kopulation der 2 Isogameten (E, F), Bildung von 8 Sporozoiten (G, H). Nach LÉGER.

Die folgenden Vorgänge der Gametenbildung, Kopulation und Sporogonie stimmen im Prinzip mit denen bei Eugregarinarien überein, bis auf die Eigentümlichkeit, daß jeder Syzygit nur einen einzigen Gameten produziert. — Der Kern jedes Syzygiten teilt sich in zwei (B); die eine Teilhälfte teilt sich nochmals, so daß ein dreikerniges Stadium resultiert (C). Ein Teil des Plasmas schnürt sich kugelig um den zentraler gelegenen der drei Kerne ab und wird so zum Gameten (D); die beiden anderen, mehr an der Peripherie liegenden Kerne mit dem Rest des Plasmas bleiben während die folgenden Vorgänge (D—H) nach Art einer Hülle um die beiden Gameten erhalten; erst nach Ablauf der Kopulation und Sporogonie degenerieren und zerfallen sie; sie sind dem Restkörper der Eugregarinarien homolog. Die beiden Isogameten verschmelzen miteinander (Kopulation, E, F) zur Zygote (Spore), in welcher durch dreimalige Kernteilung 8 Sporozoiten entstehen (G—H). — Gelegentlich kommt Parthenogenese vor, indem die Kopulation unterbleibt, der eine Gamet degeneriert und der andere allein eine Spore bildet; es können auch beide Gameten je eine parthenogenetische Spore bilden, so daß dann in der gemeinsamen Cystenhülle 2 Sporen gefunden werden. —

*) Man könnte auch hier von „Ana- und Kataschizogonie“ reden, vgl. S. 82.

Sehr auffällig sind pseudopodienartig aussehende plasmatische Fortsätze („radicelles“ LÉGERS), welche die Schizonten an den Epithelzellen befestigen. Mehrere Arten aus den MALPIGHIschen Gefäßen von Käfern (Blaps, Tenebrio, Akis, Scaurus, Olocrates u. a.).

2. Familie: **Schizocystidae** LÉGER & DUBOSCQ.

Schizonten ebenfalls extracellulär, von oval massiver oder wurmförmiger Gestalt (Fig. 67 A). Anisogameten; aus einem Gamonten entstehen wie bei Eugregarinen mehrere Gameten; in einer Syzygiencyste sind daher mehr als 1—2, aber immerhin auch nicht zahlreiche Sporen vereinigt. 8 Sporozoiten in der Spore. — Schizocystis gregarinoides (Fig. 67) aus dem Darm von Larven von Ceratopogon solstitialis.



Fig. 67. Schizocystis gregarinoides LÉGER. A wurmförmiger Schizont, nach dem Leben. B, C Zerfall des Schizonten in Merozoite. Nach LÉGER.

3. Familie: **Seleniidae** BRASIL.

Schizonten intracellulär; sie werden erst nach Ablauf des Wachstums vielkernig. Gamonten frei, wurmförmig mit längsverlaufenden Myonemen; bei Merogregarina mit einem Epimeriten ausgerüstet. Selenidiumarten parasitieren in polychäten Anneliden und Gephyreen (Phascolosoma).

Von besonderem Interesse ist die Gattung Selenococcidium (S. intermedium LÉGER & DUBOSCQ) aus dem Hummer. Agame Stadien nematodenähnlich, die Schizogonie ist intracellulär und liefert 8 Merozoiten. Die Bildung der Anisogameten (ein Gamont liefert viele Mikrogameten oder einen Makrogamet) erinnert außerordentlich an die Verhältnisse bei Coccidien.

3. Unterordnung: **Aggregataria** LABBÉ.

Durch Schizogonie, Wirtswechsel, Fehlen der Syzygienbildung ausgezeichnete Formen. Anisogamie. Schizogonie in Krabben (Carcinus, Portunus, Pinnotheres, Eupagurus), welche die kleinen Cysten (Sporen)*) gefressen haben. Die Sporozoiten bohren sich in die Darmwand der Krabbe ein und wachsen in Zellen der subepithelialen Schicht enorm heran, indem sie, ähnlich wie

*) Die Cysten entsprechen den Sporen der übrigen Gregarinen, welche ja bei diesen zu vielen in einer von der Syzygie abgeschiedenen gemeinsamen Cystenhülle eingeschlossen sind; den Aggregaten aber fehlt die Syzygienbildung, und die anisogame Befruchtung verläuft vermutlich wie bei Coccidien; so finden sich die einzelnen Sporen (Cysten) frei im Wirtstier.

die Oocysten von Plasmodium während ihrer Sporogonie, die Darmwand in Form eines großen Buckels vorwölben. Nun beginnt eine ausgiebige Kernvermehrung; bei der ersten Teilung tritt nur ein geringer Teil des Kernchromatins in die erste Teilungsspindel, während der größte Teil des Kernes zugrunde geht (vgl. das ähnliche Verhalten der Eugregarinaria bei der Bildung der Gameten, speziell die in Fig. 61 dargestellte erste Teilungsspindel von Monocystis rostrata).

Das Plasma zerfällt in Kugeln, an deren Oberfläche sich die Tochterkerne gruppieren; die Kugeln zerfallen in Merozoiten, die radiär um einen Restkörper angeordnet sind (Fig. 68). Auch hierin erinnern die Schizogonieformen der Aggregatarien an die uns von der Malariasporogonie her bekannten Bilder. — Frißt ein Tintenfisch (Octopus, Sepia) die Krabbe, so werden die Merozoiten in seinem Darm frei und wandern in Submucosazellen, wo sie nach beträchtlichem Wachstum zur Bildung der Anisogameten übergehen; diese Vorgänge verlaufen im Prinzip ähnlich wie bei Gregarinen; nur ist das makrogametenbildende Individuum von dem mikrogametenbildenden jeweils getrennt und nicht wie bei Eugregarinen in einer Syzygie vereinigt. Die zweigeißeligen Mikrogameten müssen die Makrogameten aufsuchen; die Befruchtung ist noch nicht beobachtet. Jede Zygote entwickelt sich zu einer kleinen Cyste (Spore) mit wenigen Sporozoiten, welche die Neuinfektion vermitteln. — Für die Schizogonieformen deckte Moroff (1908) interessante Kernverhältnisse auf.

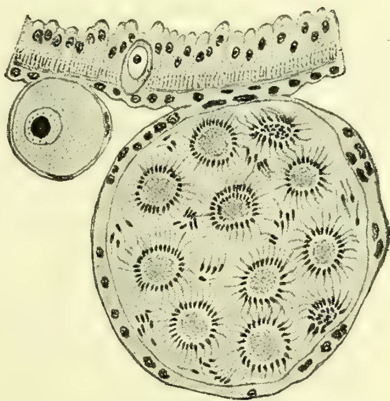


Fig. 68. Aggregata vagans Léger & Duboscq, vegetative Periode. In der Mitte eine junge Gregarine, die vom Darmlumen aus in das Darmepithel gewandert ist. Links und rechts bereits an der Außenwand angelangte Stadien, links noch im Wachstum, rechts schon in lebhafter Schizogonie begriffen. Die Schizogoniecyste wölbt die Darmwand weit in die Leibeshöhle des Wirtstieres hinein vor. Vergr. 250. Nach Léger & Duboscq aus Lühe.

Aggregata eberthi Labbé aus Portunus depurator und P. armatus, Sporogonie in Sepia officinalis. — Eine größere Anzahl weiterer Arten wurde u. a. von Moroff beschrieben.

2. Unterklasse: **Neosporidia** Schaudinn.

Vermutlich von Rhizopoden abzuleitende Sporozoen, welche oft im erwachsenen Zustande vielkernig sind. Während die Telosporidien sämtlich nur einmal, nämlich nach dem Abschluß der vegetativen Periode (Schizogonie) durch die Befruchtung, Sporen bilden, wobei dann in der Regel in jeder Cyste, resp. jedem Sporoblasten usw. nur gleich weit entwickelte Stadien der Sporogonie beieinander liegen, vermag eine Anzahl von Neosporidien während der vegetativen Periode immer wieder

von neuem, also mehrmals zu sporulieren, ohne daß das vegetative Stadium dabei zugrunde ginge. So findet man denn in einem Individuum die verschiedensten Stadien der Sporenbildung nebeneinander. Doch gibt es fast noch mehr Ausnahmen, welche in diesem Punkt wiederum an die Telosporidien erinnern. Die disporeen Myxosporidien gehen nach der gleichzeitigen Ausbildung von zwei Sporen zugrunde, ebenso wird der ganze Körper der Mikrosporidien*) bei der propagativen Fortpflanzung auf einmal aufgebraucht. Auch bei den höchstdifferenzierten Formen, den polysporeen Myxosporidien, endet die propagatorische Fortpflanzung mit dem vollständigen Zerfall des vegetativen Stadiums in Sporen. Freilich hat dasselbe die Sporen singulatim entstehen lassen.

Die Sporen der Neosporidien sind meist von charakteristischer Gestalt; sie enthalten einen, selten mehrere Keime (Amöboidkeim) und bei vielen Formen Polkapseln, Bildungen, die an die Nesselkapseln der Cölenteraten erinnern. Sie enthalten einen spiralig aufgerollten Faden, der auf mechanische oder chemische Reize hin durch eine feine Oeffnung ausgeschnellt werden kann, wobei er sich wahrscheinlich handschuhfingerartig umstülpt**). Die Gestalt der vegetativen Stadien sowie die Fortpflanzungsverhältnisse können erst bei den Ordnungen besprochen werden, da im einzelnen gar zu viele Unterschiede bestehen.

Generationswechsel muß mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit für alle genauer untersuchten Neosporidien angenommen werden; es läßt sich bei den Neosporidien zwischen multiplikativer und propagativer Fortpflanzung unterscheiden; jene dient, wie auch sonst, der Autoinfektion, diese der Verbreitung auf mehrere Wirtstiere. Obgleich gewisse Anklänge an die Schizogonie und Sporogonie der Neosporidien sicher bestehen, empfiehlt es sich doch nicht, Ausdrücke wie Schizont, Merozoit, Sporont, Sporozoit etc. zu verwenden; denn besonders so lange es noch kontrovers ist, an welcher Stelle des Fortpflanzungszyklus die Befruchtung stattfindet***), ist es nicht ratsam, sich auf Homologisierungen einzulassen.

Obligatorischer Wirtswechsel ist bisher wohl noch für kein Neosporid mit Sicherheit nachgewiesen worden.

Die Neosporidien werden in folgende Ordnungen eingeteilt:

---

*) Ueber die polysporogeneen Mikrosporidien, welche der Schaudinnschen Definition der Neosporidien gehorchen würden, vgl. S. 121/122, 124.

**) Hiernach wäre die Polkapsel samt dem ausgeschnellten Faden etwa wie ein hohles, an der Basis stark aufgetriebenes Haar vorzustellen. — Nur eine Angabe (Keysselitz 1908) findet sich, welche die Kontinuität von Polfaden und Kapselwand in Abrede stellt.

***) Wenn die Befruchtung unmittelbar vor der Anlage des Pansporoblasten stattfinden sollte, wie es besonders Mercier für Myxosporidien und Mikrosporidien annimmt, resp. wenn je ein Sporoblast aus einer Zygote hervorgeht, wie es für die Aktinomyxidia erwiesen ist, so lassen sich die Vorgänge mit denen bei Telosporidien durchaus vergleichen; die multiplikative Vermehrung wäre als Schizogonie, die propagative als Sporogonie zu bezeichnen, zwischen Schizogonie und Sporogonie wäre die Befruchtung eingeschaltet. Wenn sich dagegen, wenigstens für Myxosporidien und Mikrosporidien, die andere, vorläufig wahrscheinlichere Auffassung (Keysselitz u. a.) bewahrheitet, nach der die Kopulation nach der propagativen Fortpflanzung, unmittelbar vor der multiplikativen stattfindet, so würde es irreführend sein, von Schizogonie und Sporogonie zu reden. Die hier berührten Verhältnisse werden auf S. 114—117, 121—123, 127/128 ausführlicher behandelt.

1. Cnidosporidia DOFLEIN: In Kaltblütern (Reptilien, Amphibien, besonders Fische, Arthropoden, Würmer) parasitierende Neosporidien. Sporen von Klappen bedeckt, und zwar meistens von 2 (allerdings für Mikrosporidien zweifelhaft), selten (Aktinomyxidia) von dreien; im Innern ein, selten mehrere Keime, dazu 1—4 Polkapseln*), die bald im frischen Zustand, bald erst nach Behandlung mit Reagentien sichtbar werden, nach anderer Deutung bei manchen oder allen Mikrosporidien fehlen (der häufig nachgewiesene Polfaden soll frei in der Spore liegen; vgl. S. 120).

2. Sarkosporidia: In Warmblütern**) parasitierende Neosporidien. Das Vorhandensein von Polkapseln ist unwahrscheinlich.

Es schließen sich noch einige kleinere Gruppen an, die Haplosporidia, die Serumsporidia u. a., welche keine Polkapseln besitzen und in der Art des Parasitismus und der Fortpflanzung an Neosporidien, zum Teil aber auch an niedere Pilze erinnern. Bei ihrer außerordentlichen Kleinheit setzen sie der Erforschung große Schwierigkeiten entgegen.

1. Ordnung: Cnidosporidia DOFLEIN.

Die vegetativen Formen sowie die Details der Fortpflanzung sind zu verschieden, um gemeinsam behandelt werden zu können. — Es sind wohl bei der Mehrzahl der Formen Polkapseln vorhanden, bei sämtlichen Myxosporidien und Aktinomyxideen ohne weiteres erkennbar, bei Mikrosporidien ist, nach Zusatz von Reagentien, das Vorhandensein wenigstens eines Polfadens oft nachzuweisen.

Die Cnidosporidien leben entweder frei in Körperhöhlen (Gallen-, Harnblase, Nierenkanälchen, allgemeine Leibeshöhle Wirbelloser, sehr selten im Darm) oder in Geweben (besonders Bindegewebe, z. B. der Kiemen von Süßwasserfischen, Muskeln, Geschlechtsorganen, seltener Haut, Nerven, Knorpel, Knochen). Es lassen sich drei Formen des Gewebsparasitismus unterscheiden (vgl. Fig. 69):

1. Zellparasitismus,
2. Zustand der „diffusen Infiltration“,
3. Vorkommen in „Cysten“.

Die Annahme, daß alle Cnidosporidien in ihrer Jugend Zellparasiten seien, entbehrt nicht der Wahrscheinlichkeit. Bei den Myxosporidien ist sie freilich erst für wenige Arten erwiesen, so neuerdings von ERDMANN (1911) für Chloromyxum leydigi, AUERBACH für Myxidium bergense (Fig. 75a), beide aus der Galle von Meeresfischen, wo dann jugendliche Stadien in den Epithelzellen der Gallenblase resp. des Gallenganges vorgefunden wurden. Auch Myxobolus pfeifferi, der Erreger der Barbenseuche (Beulenkrankheit), beginnt sein Wachstum im Innern einer Muskelzelle. Später, nach Zerstörung der Wirtszelle, lebt er intercellulär weiter, ebenso wie die meisten Myxosporidien. Bei Mikrosporidien dagegen ist Zellparasitismus (Fig. 69a und Fig. 84) vorherrschend;

*) Einige Formen, die den Cnidosporidien zuzurechnen sind, besitzen sicherlich keine Polkapseln, unter den Mikrosporidien Pleistophora periplanetae L. und SPL. (EPSTEIN 1911) und CHATTONS Paramyxa, die eventuell in einer besonderen Unterordnung zusammenzufassen sind.

**) Nur sehr wenige Vertreter aus kaltblütigen Wirbeltieren: Sarkocystis platydactyli BERTRAM aus Platydactylus facetanus u. a.

Nosema bombycis, der Erreger der Pébrine der Seidenraupen, macht seine ganze Fortpflanzung intracellulär durch.

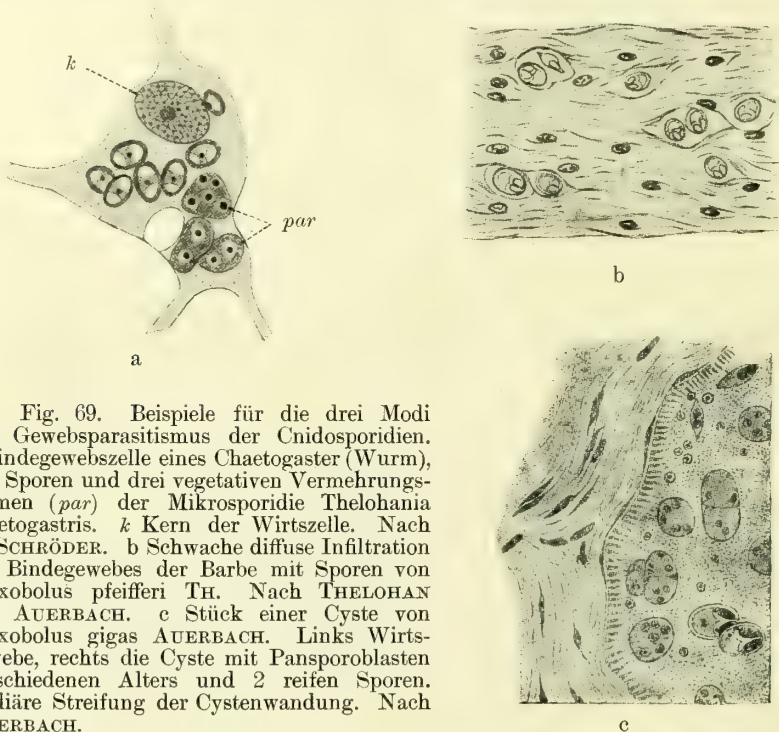


Fig. 69. Beispiele für die drei Modi des Gewebsparasitismus der Cnidosporidien. a Bindegewebszelle eines Chaetogaster (Wurm), mit Sporen und drei vegetativen Vermehrungsformen (*par*) der Mikrosporidie Thelohania chaetogastris. *k* Kern der Wirtszelle. Nach O. Schröder. b Schwache diffuse Infiltration des Bindegewebes der Barbe mit Sporen von Myxobolus pfeifferi Th. Nach Thelohan aus Auerbach. c Stück einer Cyste von Myxobolus gigas Auerbach. Links Wirtsgewebe, rechts die Cyste mit Pansporoblasten verschiedenen Alters und 2 reifen Sporen. Radiäre Streifung der Cystenwandung. Nach Auerbach.

„Cysten“ nennt man speziell bei Cnidosporidien große Ansammlungen von Parasiten, meistens von deren Sporen, welche entweder durch enormes Wachstum eines vielleicht früher intracellulären, später intercellulären Stadiums entstanden sind, oder dadurch, daß viele kleinere Parasiten beim Wachstum die zwischen ihnen liegenden Partien des Wirtsgewebes völlig zerstörten, so daß eine einheitliche Masse von Sporen etc. resultiert. Die ganze Parasitenanhäufung, welche die Größe einer Wallnuß nicht unerheblich übertreffen kann, wird endlich durch wucherndes Gewebe des Wirtes, ähnlich wie eine Trichine, abgekapselt (Cyste, Fig. 69c, 78, 82, 83). In manchen Fällen kann sich das Ektoplasma des wachsenden Parasiten am Aufbau der Cystenhülle beteiligen (sog. „Eigencyste“). Es kommt vor, daß durch die Parasiten umfängliche Wucherungen von Wirtsepithelien hervorgerufen werden, so daß geschwulstähnliche Bildungen entstehen (vgl. Fig. 74b).

Unter diffuser Infiltration versteht man ein gleichmäßiges Verstreutsein von relativ kleinen Ansammlungen des Parasiten, derart, daß unversehrtes, degeneriertes oder totes Wirtsgewebe mit wenigen Parasitenkörpern oder deren Sporen alterniert (Fig. 69b). Der beschriebene Zustand kann zustande kommen, indem zahlreiche, nicht erheblich heranwachsende Parasiten gleichzeitig das Organ befallen. Starke diffuse Infiltration, verbunden mit energischem Wachstum der Parasiten, kann zur Cystenbildung führen (vgl. oben).

Wenig wahrscheinlich ist ein anderer Entstehungsmodus, nach dem aus einer Cyste der Zustand der diffusen Infiltration hervorgehen soll, indem die Cyste zerfällt und ihr Inhalt durch den Lymphstrom, sekundäres Wachstum des Wirtsgewebes usw. verstreut wird.

Die Cnidosporidien zerfallen in drei Unterordnungen:

1. Jeder Pansporoplast (siehe S. 114) enthält zwei Sporen mit 1—4 Polkapseln, welche im frischen Zustand sichtbar sind.

(Bei einigen Formen gibt es keinen Pansporoblasten, die beiden Sporoblasten (siehe S. 114) haben keine Beziehung zueinander).

Myxosporidia Bütschli.

2. Im Pansporoblasten entstehen vier, acht oder viele Sporen mit je einer Polkapsel (?), welche erst nach Behandlung mit Reagentien sichtbar wird (oft ist nur der Polfaden nachgewiesen), oder das Pansporoblaststadium fällt aus, das Endprodukt der vegetativen Vermehrung wird unmittelbar zur Spore.

Mikrosporidia Balbiani.

3. Die Sporenbildung füllt die längste Zeit des Generationskreises aus. Das ganze Tier wird zum Pansporoblasten. Zwei Hüllzellen umschließen cystenartig einen Raum, in dessen Innerem 8 Sporen von ternärer Symmetrie, mit drei Schalenklappen und drei im frischen Zustand sichtbaren Polkapseln ausgebildet werden. Erst wenn die Sporenhülle fertig ist, wandert der vielkernige Amöboidkeim in die Hülle hinein. Er zerfällt früher oder später in einkernige sog. Sporozoiten. Aktinomyxidia Stolč.

1. Unterordnung: **Myxosporidia** Bütschli.

Frei in Körperhöhlen [besonders Gallenblase, Nierenkanälchen, Harnblase, ferner Leibeshöhle von Arthropoden; niemals frei im Darmlumen] oder in Geweben [Bindegewebe, besonders der Kiemen von Süßwasserfischen, Muskeln, seltener Nerven, Knorpel, Knochen, Haut. — Niere, Leber Ovarium, Gehirn, niemals Hoden] von Fischen, seltener bei Amphibien, Reptilien, Würmern (Myxobolus sp. bei Nais lacustris) und Arthropoden (Chloromyxum diploxis bei Tortrix viridana L.) parasitirende Cnidosporidien. Die vegetativen Formen variieren außerordentlich in der Größe und Gestalt. Unter den frei in Körperhöhlen Lebenden finden sich flach scheibenförmige (Scheibenhöhe bei Sphaeromyxa bis 40 μ, Scheibendurchmesser bis zu 5 mm [O. Schröder], vgl. Fig. 71), kugelige, keulenförmige; manche besitzen die Fähigkeit zu ausgiebigen Formveränderungen, sie bilden konstant oder vorübergehend lappenförmige oder auch fädige, ja verästelte Pseudopodien. In Fig. 70 sind die sog. Stemmpseudopodien einer Leptotheca dargestellt. — Die in Geweben eingeschlossenen Myxosporidien haben im erwachsenen Zustand zumeist die Eigenbeweglichkeit verloren. Im jugendlichen Alter (Amöboidkeim) sind aber auch sie amöboid beweglich.

Fast alle Myxosporidien lassen schon im Leben eine deutliche Sonderung in Ektoplasma und Entoplasma erkennen. Die Ektoplasmaschicht kann außerordentlich fein sein, ja nur aus einem Alveolarsaum bestehen. Nicht selten trägt sie einen bürstenartigen Besatz von minutiöser Feinheit (vgl. Fig. 71 für Sphaeromyxa sabrezèsi, ähnlich nach Bütschli auch bei Myxidium lieber-

kühni); bei cystenbildenden Formen ist bisweilen die äußerste Schicht radiär gestreift (Fig. 69c). Das Entoplasma ist bei vielen Formen von großen Vakuolen durchsetzt, die sich bei naher Lagerung polygonal abplatten können; es enthält häufig Fettkugeln und sonstige Einschlüsse, die je nach dem Wohnort des Parasiten die verschiedensten Färbungen bedingen können; so sind Gallenbewohner oft grün (z. B. Chloromyxum). In dichteren Ansammlungen des Entoplasmas liegen die meist sehr zahlreichen Kerne, welche nach den übereinstimmenden Angaben vieler Autoren häufig von verschiedener Größe sind (Fig. 71 *N* und *n*). Die größeren Kerne (*N*) sind relativ chromatinarm; sie führen meist ein deutliches Karyosom und häufig eine relativ recht ansehnliche Vakuole. Die kleineren Kerne (*n*) erscheinen kompakt und stark färbbar. Im Zentrum des Entoplasmas finden sich die Bildungsstadien (*psp*) der Sporen und fertige Sporen (in psp_1). In vielen Fällen bekommt der Untersucher die lebenden Myxosporidien gar nicht mehr zu Gesicht, da sie sich in der propagativen Fortpflanzung aufgebraucht haben; die ganze Cyste ist mit Sporen erfüllt, resp. das Gewebe mit Sporen diffus infiltriert etc.

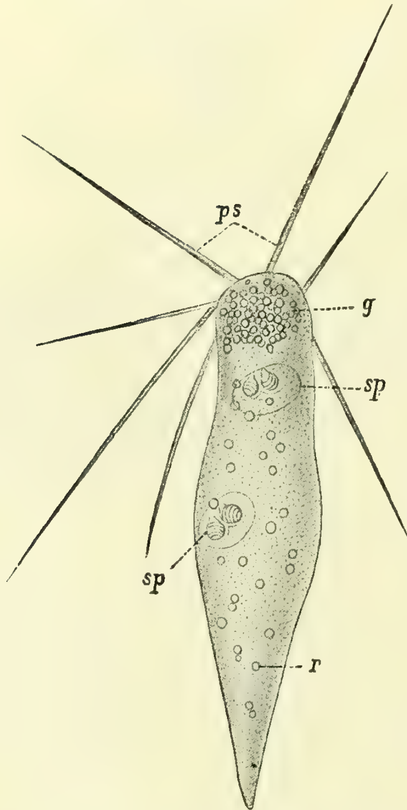


Fig. 70. Leptotheca agilis. *ps* Stemmpseudopodien, *g* Fettkörnchen, *r* lichtbrechende Granula, *sp* Sporen, jede mit 2 Polkapseln. Nach THÉLOHAN aus WASIELEWSKI.

Die Myxosporidienspore (Fig. 72) ist von birnförmiger oder kugeliger, ellipsoider oder langgestreckter Gestalt. Sie ist allseitig umhüllt von zwei Schalenklappen, die in einer Naht aufeinander schließen; die Oberfläche kann Rillen und andere Zeichnungen, nicht selten auch kleine Zacken, Höcker oder lange schwanzartige Anhänge tragen, welche die Schwebefähigkeit der Sporen im Wasser zu erhöhen geeignet sind (Fig. 73). Sie enthalten im Inneren einen lebenden Keim, den sog. Amöboidkeim, der bei jungen Sporen zweikernig, in alten Sporen resp. nach seinem Ausschlüpfen einkernig angetroffen wird, indem seine beiden Kerne verschmelzen. Bei Myxoboliden liegt in ihm ferner eine ansehnliche Vakuole, die sich nach Jodbehandlung braun färbt (jodophile Vakuole). Außerdem finden sich in der Spore Polkapseln, meist zwei, selten eine (Myxobolus fuhrmanni AUERBACH, M. piriformis THEL. [Fig. 74] u. a.) oder vier (Chloromyxidae). Die Polkapseln

sind an der frischen Spore stets deutlich erkennbar. In der Regel liegen die Polkapseln beide am Vorderende der Spore und

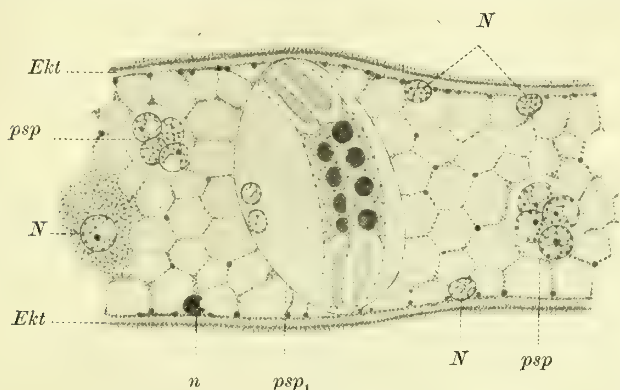


Fig. 71. Querschnitt durch Sphaeromyxa sabrazèsi L. u. M. *Ekt* Ektoplasma, aus einer einzigen Wabenschicht bestehend, trägt auf der Außenseite einen 1 μ hohen Bürstenbesatz. Zwischen den beiden Ektoplasmalagen das großvakuolige Entoplasma mit Einschlüssen: *N* große Kerne, *n* kleine Kerne. *psp* Pansporoblasten auf dem vierkernigen Stadium. psp_1 Pansporoblast nach Beendigung der Sporenbildung: Links die zwei Pansporoblastrestkerne, rechts die zwei fertigen Sporen. Jede Spore enthält an den Enden je eine Polkapsel, dazwischen außen die beiden Polkapselkerne, innen die 2 Amöboidkeimkerne. Die Schalenbildungskerne sind schon aufgebraucht. Vergr. 1200. Nach O. Schröder.

münden mit je einer feinen Oeffnung in den Schalenklappen. Bei Myxidium- und Sphaeromyxaarten aber liegt eine Polkapsel am

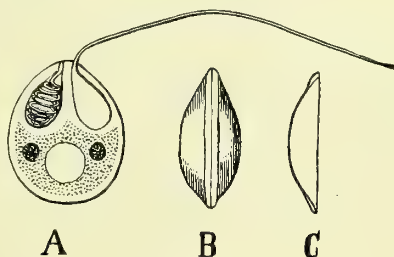


Fig. 72. Schema einer Myxobolusspore. A von links, B von oben gesehen. In A der punktierte Amöboidkeim mit 2 Kernen und jodophiler Vakuole, die zwei am Vorderende ausmündenden Polkapseln. Polfaden links aufgewickelt, rechts ausgeschnellt. B zeigt die Naht zwischen den Schalenklappen, C eine isolierte Schalenklappe. Aus Doflein.

Vorderende, die andere am Hinterende. Die Polfäden schnellen aus. wenn man die Sporen drückt oder in verschiedene Medien bringt,



Fig. 73. Spore von Ceratomyxa linospora mit Schwebstacheln. Nach Doflein.

manche in Wasser, die meisten bei Zusatz von Säuren, Kalilauge oder Darmsäften des Wirtstieres; im Magensaft dagegen findet gewöhnlich nur eine Lockerung der Spore in der Schalennaht und

Abkugelung des Amöboidkeimes, aber kein Anschwellen der Polfäden statt.

Besonders die Myxosporidien der Fische, bei denen die Mehrzahl der Arten angetroffen werden, sind auf ihre Pathogenität genauer untersucht worden. Einige unter ihnen sind Erreger von sehr gefährlichen ansteckenden Krankheiten unserer Nutzfische und infolgedessen von erheblicher wirtschaftlicher Bedeutung.

Die frei in Körperhöhlen lebenden Formen schaden in der Regel dem Wirtstiere nichts, außer bei enormer Vermehrung, wobei sie denn z. B. Gallengänge, Nierenkanälchen oder Blutgefäßkapillaren etc. vollständig verstopfen können. — Erheblicheren Schaden richten die Gewebeparasiten an. Intracelluläre Stadien zerstören die befallenen Zellen; so kann bei starker Infektion z. B. durch Hoferellus cyprini die Niere des Karpfens teilweise zugrunde gehen. — Bei diffuser Infiltration unterbleibt in vielen Fällen jegliche Reaktion des Wirtsgewebes, und oft ist ein pathologischer Effekt nicht nachzuweisen. Bei stärkeren Infektionen dagegen kommt es nicht selten zu weitgehenden Zerstörungen der befallenen Gewebe, die nicht ohne Einfluß auf das Befinden des Wirtstieres bleiben können. Analog liegen die Verhältnisse bei der Cystenbildung. — — Bleibt in vielen Fällen das Wirtsgewebe untätig, so kommt es andererseits nicht selten zu Abwehrreaktionen*). Erstens ist hier die Phagocytose zu nennen. Ein wirksameres Abwehrmittel ist die Abkapselung der Parasitenansammlung durch bindegewebige Hüllen, innerhalb welcher die Parasiten freilich oft lange Zeit fortleben können. Manchmal aber brechen die auf diese Weise entstandenen Cysten auf, wie bei der Beulenkrankheit der Barben (vgl. S. 119), welche nicht selten tödlich verläuft. — Entzündliche Wucherung des Bindegewebes (Perichondrium) erregt Lentospora cerebralis, welche im Knorpelgewebe von Salmoniden schmarotzt. Es kommt dort zu umfänglichen Granulombildungen. Die weiteren Symptome der Krankheit sind auf S. 118 dargestellt. — Myxobolus piriformis ruft bei Leuciscus in verschiedenen Körperregionen nach M. Plehn riesige Beulen hervor, welche im histologischen Bau an papilläre Adenocystome erinnern (Fig. 74). Es wechseln Anhäufungen von Parasiten mit vielfach gefalteten, wahrscheinlich von der Haut aus durch Wucherung entstandenen Epithelmassen ab.

Der wirksamste Schutz gegen die Myxosporidiosen der Fische ist strenge Isolation der gesunden Fische und Vernichtung der kranken.

Die Fortpflanzung der Myxosporidien ist trotz vieler gründlicher Untersuchungen noch immer nicht völlig geklärt. Es ist noch immer kontrovers, an welcher Stelle des Generationszyklus ein geschlechtlicher Vorgang (sehr wahrscheinlich Autogamie resp. Pädogamie) anzunehmen ist. Ueber die multiplikative Fortpflanzung, welche wohl existieren muß, wenn die enorme Vermehrung der Parasiten in demselben Wirtstier anders als durch die unwahrscheinliche Autoinfektion mit Sporen erklärt werden soll,

*) Die folgenden Ausführungen dieses Absatzes schließen sich eng an einen von M. Plehn 1910 in der Morphologisch-Physiologischen Gesellschaft in München gehaltenen Vortrag an.

liegen nur wenige Angaben vor. Auch der Weg des Amöboidkeimes zum befallenen Organ, endlich die cytologischen Vorgänge bei der Anlage des Pansporoblasten sind noch strittig. — Als wahrscheinlichster Ablauf des Generationszyklus der Myxosporidien stellt sich vorläufig folgender dar (auf einige kontroverse Punkte wird unten in Petitdruck eingegangen).

a



b



Fig. 74. a Kleiner Leuciscus mit einem Tumor am Schwanz, der durch Infektion mit Myxobolus piriformis hervorgerufen wurde. b Schnitt durch diesen Tumor. Derselbe ist von Parasiten und von faltigen, Kammern bildenden Wucherungen des Hautepithels erfüllt. Das Gebilde ist histologisch als papilläres Adenocystom zu bezeichnen, wenn es auch keine echte Geschwulst ist. Nach Marianne Plehn.

Die Infektion geschieht durch Sporen, welche, entweder frei aus dem Wasser oder mit der Nahrung, per os aufgenommen werden. Im Darm werden die Polkapselfäden ausgeschnellt und dienen wahrscheinlich dazu, die Spore an ihrem Ort zu verfestigen; ihre Schalenklappen öffnen sich, und der Amöboidkeim kriecht aus. Seine beiden Kerne sind entweder schon früher verschmolzen oder verschmelzen jetzt miteinander (Kopulation). Der Amöboidkeim dringt nun zu dem für ihn spezifischen Organ vor; Gallenblasenparasiten z. B. direkt durch den Gallengang (Auerbach, Erdmann), andere durch das Darmepithel in die Lymphräume, von wo sie mit dem Lymphstrom fortgeführt werden. Wieder andere benützen vermutlich die Nervenbahnen usw. Für Myxidium bergense ist es von Auerbach, für Chloromyxum leydigi von Erdmann bewiesen, daß der Keim in eine Epithelzelle der Gallenblase eindringt (Fig. 75). — Es folgt eine Periode, in der die jugendlichen*) Parasiten sich durch zahlreiche aufeinanderfolgende Teilungen vermehren; da die Tiere in der Regel schon jetzt mehrkernig sein werden, sind diese Vorgänge häufig als Plasmotomie aufzufassen (Doflein für Chloromyxum und Hoferellus, Laveran & Mesnil für Myxidium lieberkühni; Auerbach [Myxidium bergense] und Awerinzew [Myxidium sp.] sahen einkernige Stadien sich teilen). Ferner gab Cohn (1895) für Myxidium lieberkühni

*) Es ist nach manchen Angaben nicht unwahrscheinlich, daß auch ältere Stadien sich plasmotomisch teilen können.

multiple Knospung an, was Laveran & Mesnil (1902) für die gleiche Form nicht bestätigten.



Fig. 75. Intracelluläre Stadien aus dem Epithel der Gallenblase von Gadus virens, a von Myxidium bergense, b von Myxobolus pfeifferi. c und d Teilung (multiplikative Vermehrung) junger Keime in der Galle von Gadus virens. Nach Auerbach.

Nach Ablauf der beschriebenen Periode multiplikativer Vermehrung wachsen die Parasiten unter weiteren Kernteilungen heran und nehmen die auf S. 109/10 beschriebene vegetative Gestalt an. Nun beginnt die propagative Fortpflanzung. Im Inneren des Myxosporids sondern sich die Pansporoblasten ab (Fig. 71), abgegrenzte Partien stark färbbaren Entoplasmas mit Kernen (ob 1, 2 oder 4, vgl. unten), die sich alsbald durch Kernteilungen vermehren, bis bestimmte Kernanzahlen erreicht sind, die je nach der Anzahl der zu bildenden Polkapseln wechseln; bei Formen mit zwei Polkapseln ist der fertige Pansporoblast 14-kernig, bei solchen mit 4 Polkapseln 18-kernig usw. Der 14-kernige (Fig. 76a) Pansporoblast zerfällt in zwei Sporoblasten*) mit je sechs Kernen (Fig. 76b, c). Zwei Kerne bleiben als Pansporoblastrestkerne zurück und gehen zugrunde. In jedem Sporoblasten liefern zwei Kerne mit dem zugehörigen Plasma (in manchen Fällen sind die Zellgrenzen zu erkennen) die beiden Schalenklappen der Spore, zwei weitere die Polkapseln (diese 2 Kerne sind manchmal noch in der reifen Spore neben den Polkapseln deutlich zu erkennen), die zwei letzten verbleiben dem Amöboidkeim (Fig. 76c, d und Fig. 77, 7, 8). Sie verschmelzen (Kopulation) entweder noch in der Spore, z. B. nach dem Tod des Fisches, oder erst nach dem Ausschlüpfen des Amöboidkeimes im neuen Wirt. Bei den höheren Formen (Polysporea) werden derartige Pansporoblasten längere Zeit hindurch singulatim im Plasma des Myxosporids angelegt. Nach Abschluß der Sporenbildung kann ein Teil des vegetativen Plasmas

*) Die Bildung eines Pansporoblasten, der nach Abschluß der Kernteilungen in 2 Sporoblasten zerfällt, scheint nicht bei allen Arten stattzufinden. Bei der Disporee Ceratomyxa drepanopsettae beobachtete Awerinzew die gesonderte Anlage zweier Sporoblasten, die oft ziemlich entfernt von einander lagen; jeder Sporoblast bildet eine Spore (vgl. auch Fig. 70), worauf das Tier zugrunde geht. Bei einem Myxidium aus der Gallenblase von Cottus scorpius wird manchmal nur eine Spore gebildet (Awerinzew 1911).

noch unverbraucht sein. Er geht samt den in ihm enthaltenen Kernen zugrunde (Soma; vgl. auch S. 3).

In dieser Verschmelzung der beiden Kerne des Amöboidkeimes, welche von KEYSSELITZ (Myxobolus pfeifferi 1908), SCHRÖDER (Sphaeromyxa sabrazèsi 1907), AUERBACH (Myxidium bergense), ERDMANN (Chloromyxum Leydigi 1911) u. a. beobachtet wurde, sehen die genannten Autoren den geschlechtlichen Vorgang.

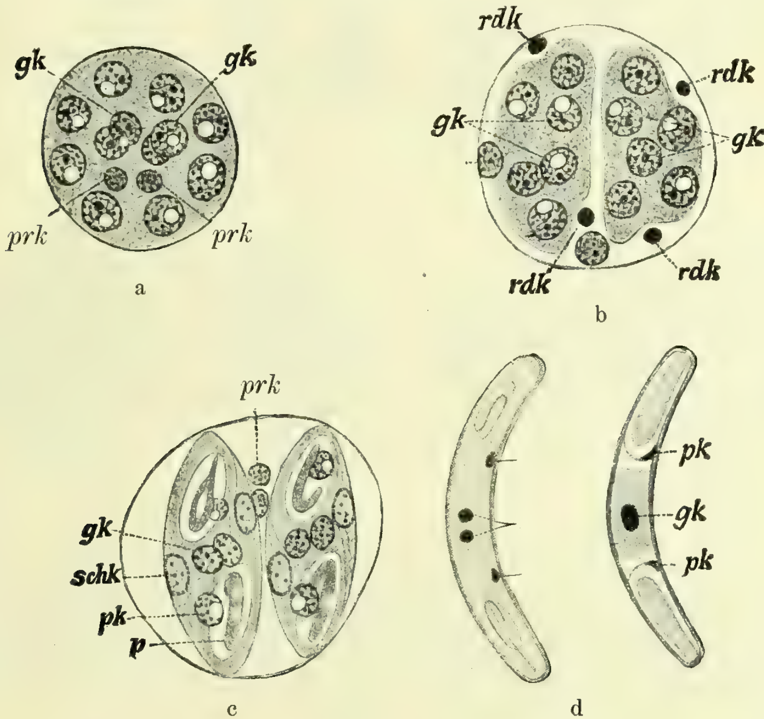


Fig. 76. Sporenbildung bei Sphaeromyxa sabrazèsi. a 14-kerniger Pansporoblast. *gk* die paarweise beieinanderliegenden 4 Kerne der beiden Amöboidkeime, *prk* die beiden Pansporoblastrestkerne. b Im Pansporoblast sind die beiden Sporoblasten mit je 6 Kernen gesondert; die beiden Pansporoblastrestkerne unbezeichnet, außerhalb der Sporoblasten; ebenfalls außerhalb 4 von den 4 Amöboidkeimkernen abgeschnürte sog. Reduktionskerne (*rdk*, schwarz). c Sporenbildung fast vollendet. Schräg mitten durch jede der 2 Sporen von links nach rechts: ein Schalenbildungskern (*schk*), 2 Amöboidkeimkerne, ein Schalenbildungskern. Oben und unten je ein Polkapselbildungskern (*pk*), der Vakuole anliegend, in der die Polkapsel entsteht. d Die zwei fertigen Sporen; Schalenbildungskerne bereits aufgebraucht; in der rechten Spore haben die beiden Amöboidkeimkerne bereits kopuliert, die Spore ist reif (vgl. Fig. 71). Nach O. SCHRÖDER aus HARTMANN.

Nach KEYSSELITZ ist diese Kopulation eine Pädogamie, indem die beiden kopulierenden Kerne, bei der Teilung eines und desselben Kernes im Pansporoblasten entstanden, wenn nicht Geschwister, so doch sehr nahe Verwandte sind. SCHRÖDER war anderer Ansicht. Er gab an, die Anlage des Pansporoblasten entstehe, indem ein kleiner Kern in eine Plasmaanhäufung mit einem großen Kern einwandere, und hielt es für wahrscheinlich, daß jedesmal der eine Kern der beiden Amöboidkeime von dem großen, der andere Kern der Amöboidkeime von dem kleinen Ausgangskern der Pansporoblastanlage abstamme. Nun ließe sich das tatsächlich von vielen Autoren schon im vegetativen Myxosporid beobachtete Vorkommen zweier Kerntypen (große und kleine) durch

eine Plasmogamie*) jugendlicher Stadien erklären, und Auerbach (1910) gab auch Bilder von Myxidium bergense, welche es verständlich machen könnten, auf welche Weise es möglich wäre, sich vorzustellen, daß alle kleinen Kerne von dem einen, alle großen Kerne von dem anderen der plasmogamierten Tiere abstammen. Wenn das für Schröders Sphaeromyxa gelten sollte, so wäre die Kopulation der Kerne des Amöboidkeimes nicht als Autogamie, sondern als

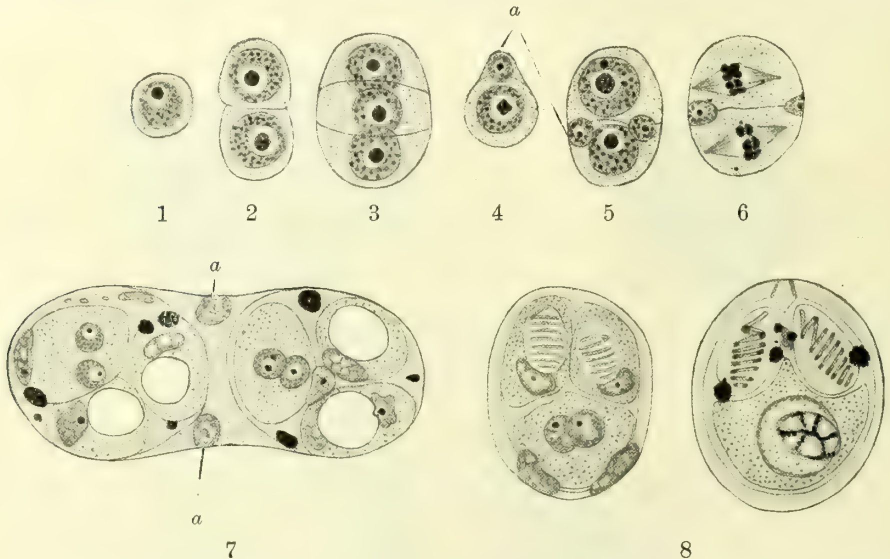


Fig. 77. Entstehung des Pansporoblasten und Sporenbildung bei Myxobolus pfeifferi. 1 Propagationszelle 1. Ordnung; 2, 3 deren Vermehrung, 3 zeigt drei Propagationszellen 2. Ordnung; 4 eine solche schnürt die kleine zukünftige Pansporoblastrestzelle (*a*) ab, das zweizellige Gebilde heißt Gametoblast; 5 das Aneinanderlegen zweier Gametoblasten; 6 Beginn der Vermehrung der zwei großen Gametoblastenzellen auf 12; 7 zwei Sporoblasten gebildet, zwischen ihnen die beiden Pansporoblastrestkerne (*a*), in den Sporoblasten selbst und den fertigen Sporen (8) aber Verhältnisse wie in Fig. 76. Nach Keysselitz.

echte Amphimixis aufzufassen, die Richtigkeit der Schröderschen Angaben (1907) über die Pansporoblastenanlage und Keimentwickelung vorausgesetzt. — Doch später (1910) gab Schröder selbst seine Auffassung auf und nahm den von Keysselitz für Myxobolus pfeifferi angegebenen Modus der Pansporoblastengenese (vgl. unten) auch für Sphaeromyxa an. Hierdurch ist die Deutung des Kopulationsvorganges in dem Amöboidkeim als Amphimixis bis auf weiteres unhaltbar geworden.

Nach Keysselitz verlaufen die Vorgänge nun in folgender Weise: Es treten im vegetativen Myxosporid einkernige Propagationszellen erster Ordnung (Fig. 77, 1) auf, die sich mitotisch auf drei bis vier vermehren (Fig. 77, 2, 3). Die so entstandenen Propagationszellen zweiter Ordnung (3) schnüren eine kleine Zelle (*a*) ab und werden damit zu Gametoblasten (4). Zwei Gametoblasten legen sich aneinander und bilden einen vierkernigen Pansporoblasten (5). Die beiden kleinen Zellkerne (*a*) bleiben erhalten, ohne sich weiterhin zu vermehren oder am Aufbau der Sporen Anteil zu nehmen; ihre Kerne sind die uns von S. 114 her bekannten Pansporoblastrestkerne, die nicht in die Sporoblasten einbezogen werden. Die beiden großen Zellen der Gametoblasten vermehren sich durch Mitosen

*) Plasmodienbildung, d. h. plasmogamische Verschmelzung zweier oder mehrerer jugendlicher oder auch älterer Myxosporidien, beschrieben Doflein (Chloromyxum), Auerbach (Myxidium bergense), Awerinzew (Ceratomyxa ramosa).

(Fig. 77, 6) auf 12 und liefern 2 Sporoblasten mit je 6 Kernen, diese 2 Sporen, alles wie oben auf S. 114 beschrieben wurde. Die 2 Kerne des Amöboidkeimes kopulieren in der Spore oder nach dem Ausschlüpfen des Keimes. Dieser Vorgang ist als Pädogamie isogamer Gameten aufzufassen.

MERCIER (1909, Myxobolus pfeifferi) und AWERINZEW (1908, Ceratomyxa drepanopsettae) verlegen die nach ihren Angaben anisogame Kopulation auf frühere Stadien. MERCIER faßt KEYSSELITZ' „Propagationszellen 1. Ordnung", bei denen er Größendifferenzen feststellt, als Makro- resp. Mikrogametocyten, ihre Teilung in 3—4 Propagationszellen 2. Ordnung als Anisogametenbildung auf. Die Makro- und Mikrogameten sollen kopulieren. Aus der einkernigen Zygote geht durch Kernteilungen der 14-kernige Pansporoblast hervor usw. Ebenso läßt AWERINZEW die beiden Sporoblasten von Ceratomyxa drepanopsettae (vgl. S. 114, Anm.) durch Kernteilung aus je einer anisogamen Zygote hervorgehen. — Die beiden Kerne des Amöboidkeimes würden dann in der Regel nicht kopulieren. — So müssen neue Untersuchungen zur Klärung der Frage abgewartet werden.

Die Myxosporidien werden in zwei Legionen untergeteilt:

1. Ein Individuum enthält nur einen Pansporoblasten (resp. 2 Sporoblasten) und geht nach der Ausbildung der zwei Sporen zugrunde: 1. Legion: Disporea DOFLEIN.

2. Ein Individuum enthält zahlreiche Pansporoblasten, welche während des Wachstums singulatim entstehen und heranreifen. Auch hier kann die propagative Fortpflanzung mit dem vollständigen Zerfall in Sporen, d. h. dem Untergang des vegetativen Stadiums abschließen: 2. Legion: Polysporea DOFLEIN.

Die eingehendere systematische Anordnung geschieht auf Grund der meist sehr konstanten Charaktere der Sporen (Zähne und andere Anhangsgebilde, Lage der Polkapseln, Vorkommen [Myxobolus] oder Fehlen der jodophilen Vakuole etc.).

1. Legion: **Disporea** DOFLEIN.

Die vegetativen Formen leben frei in Körperhöhlen, besonders häufig in der Gallenblase. Sie sind meist lebenslänglich amöboid beweglich, oft keulenförmig und mit fadenförmigen Stemmpseudopodien versehen. Häufig durch Aufnahme gelöster Stoffe aus der Umgebung gefärbt, grün, gelb, rötlich etc. Die Zahl ihrer Kerne ist sehr gering. Im Plasma entsteht nur ein Pansporoblast, resp. nur zwei gesondert angelegte Sporoblasten. Eine Familie (Ceratomyxidae DOFLEIN) mit zwei Gattungen.

Leptotheca agilis THELOHAN (vgl. Fig. 70, S. 110) aus der Gallenblase mariner Fische (Trygon u. a.).

Ceratomyxa drepanopsettae AWERINZEW aus der Gallenblase von Drepanopsetta platessoides. Fortpflanzung vgl. S. 114, Anm. und S. 117 im Petitdruck.

2. Legion: **Polysporea** DOFLEIN.

Hierher gehören sowohl Körperhöhlen-, als auch besonders Gewebeparasiten. Unter letzteren figurieren die Erreger der gefährlichen Fischkrankheiten.

1. Jodophile Vakuole im Amöboidkeim: 3. Familie: Myxobolidae THEL.
   Keine jodophile Vakuole . . . . 2.
2. Sporen mit 2 Polkapseln: 1. Familie: Myxidiidae THEL. em. DOFLEIN.
   Sporen mit 4 Polkapseln: 2. Familie: Chloromyxidae THEL.

1. Familie: **Myxidiidae** Thelohan em. Doflein.

Myxidium lieberkühni Bütschli aus der Harnblase des Hechts. Polkapseln an entgegengesetzten Enden der Sporen. Von Cohn (1895) wurde multiple Knospung der vegetativen Stadien angegeben, von Laveran & Mesnil später nicht bestätigt. Die vegetativen Stadien sind von sehr veränderlicher Gestalt, meist wurmförmig.

Sphaeromyxa sabrazèsi Lav. & Mesnil aus der Gallenblase des Seepferdchens. Vegetatives Stadium flach scheibenförmig, Dicke bis 50 μ, Durchmesser bis 5 mm. Die Tiere können, indem sie sich in der Art, wie man Papier zusammenknäuelt, umeinanderlegen, die ganze Gallenblase prall ausfüllen. Polkapseln an den gegenüberliegenden Polen der Spore (vgl. Fig. 71, 76 und S. 115/16 über die Fortpflanzung).

2. Familie: **Chloromyxidae** Thélohan.

4 Polkapseln in der Spore, reifer Pansporoblast 18-kernig. Sporenschalen mit auffälligen Rippen und Anhängen. Eine Gattung.

Chloromyxum leydigi aus der Gallenblase von Selachiern. Grün gefärbt. Doflein sah bei dieser Form die Plasmotomie jugendlicher Stadien (multiplikative Vermehrung), Erdmann die Verschmelzung der Amöboidkeimkerne und die intracellulären Stadien. Sie gibt an, daß die älteren vegetativen Stadien fähig seien, vegetative Dauerformen zu bilden, welche Autoinfektion wie Fremdinfektion bewirken können.

3. Familie: **Myxobolidae** Thélohan.

Formen mit zwei, seltener einer Polkapsel; im Amöboidkeim eine jodophile Vakuole. Sehr artenreiche Gruppe; meist in diffuser Infiltration oder in Cysten in sämtlichen Geweben, selten frei in den Nierenkanälchen. Die meisten Arten sind relativ harmlos, einige sind, speziell bei den Nutzfischen, außerordentlich schädliche Krankheitserreger geworden.

Hierher wird von Plehn (1904) provisorisch die Lentospora cerebralis gestellt, obwohl sie keine jodophile Vakuole hat. Sporen rundlich, meist von nicht sehr konstanter Form. Im Knorpelgewebe von jungen Salmoniden, auch bei marinen Gadiden nachgewiesen. Der Knorpel wird zerstört; speziell bei Invasionen des Kopfes in der Gegend der Bogengänge leidet der Gleichgewichtssinn (Drehkrankheit). Bei starker Infektion der Wirbelsäule wird durch Pressung des Sympathicus Dunkelfärbung des Schwanzes hervorgerufen; weitere häufige Symptome sind sehr auffällige Verkrümmungen z. B. der Schwanzregion und die verschiedenartigsten Verkrüppelungen der Fische; eine Abwehrreaktion des Fisches ist die Granulombildung im Perichondrium, wodurch der Verbreitung des Parasiten ein Ziel gesetzt wird. Doch kann andererseits die Granulombildung sich unmäßig ausbreiten und durch den ausgeübten Druck, z. B. auf das Rückenmark, Atrophie des Schwanzes etc. verursachen (M. Plehn).

Lentospora encephalica MULSOW (1911) aus Blutgefäßkapillaren des Gehirns von Karpfen. Ebenfalls ohne jodophile Vakuole, sonst myxobolusähnlich.

Myxobolus pfeifferi THÉLOHAN, Erreger der Barbenseuche. Häufig als harmloser Parasit, der in diffuser Infiltration in der Niere vorkommt. — In einigen mitteleuropäischen Flüssen (Mosel u. a.) tritt der Parasit als gefährlicher Krankheitserreger bei den Barben auf. Hier befällt er die Muskeln, wo er Cysten von der Größe eines Hirsekornes bis zu der eines Hühnereies hervorrufen kann. Seine Jugendstadien dringen in die Muskelzellen ein; beim Wachstum verdrängen sie das Gewebe und können in ihrer Umgebung entzündliche Prozesse hervorrufen. Indem die Parasitenmasse unter andauernder Sporenbildung dermaßen heranwächst, daß die Körperhaut buckelartig vorgewölbt wird, entstehen die Beulen. Zum Schluß ist die ganze Beule mit Sporen erfüllt; vom vegetativen Myxobolus ist nichts mehr erhalten als etwa das an der Cystenwand beteiligte Ektoplasma. In manchen Fällen bricht die Beule auf, so daß die Sporen ins Wasser entleert werden und der Fisch meistens unter sekundären Bakterieninfektionen zugrunde geht; oder das allseitig wuchernde Bindegewebe vermag es, die Cyste völlig einzukapseln und unschädlich zu machen.

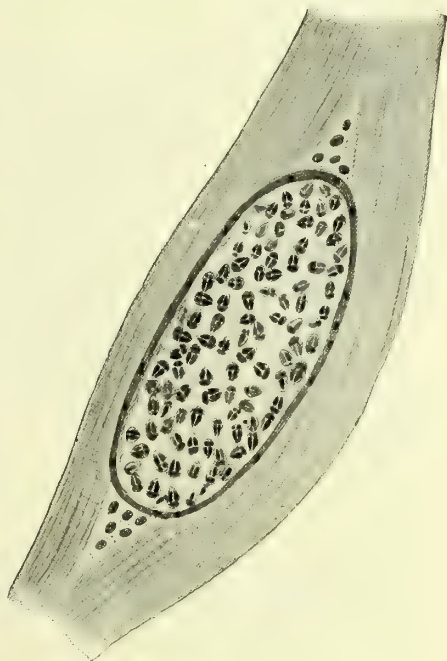


Fig. 78. Relativ junge, bereits intercelluläre Cyste von Myxobolus pfeifferi im Muskelgewebe einer Barbe; aus einem im Frühjahr gefangenen Tier. Nach DOFLEIN.

Myxobolus neurobius SCHUBERG & SCHRÖDER aus dem Nervensystem von Trutta fario.

Henneguyia-Arten sind ausgezeichnet durch lange schwanzartige Stacheln am Hinterende der Sporen. H. psorospermica var. oviperda COHN befällt die Eizellen des Hechts und bildet, ohne sich zu encystieren, im Schutze der Eihüllen Sporen. — Die meisten Henneguyiaarten bilden Cysten, häufig auf Kiemen.

Hoferellus cyprini DOFLEIN frei in Nierenkanälchen des Karpfens. Intracelluläre jugendliche Stadien auch hier nachgewiesen; von MERCIER werden dieselben freilich als Phagocytosen gedeutet. Die Verbreitung des Parasiten hat in den letzten 10 Jahren erheblich zugenommen. Die Fischniere kann von den Parasiten völlig durchsetzt und teilweise zerstört werden (PLEHN 1910).

2. Unterordnung: **Mikrosporidia** Balbiani.

Außerordentlich kleine Cnidosporidien, welche in der Mehrzahl intracellulär, viel seltener frei in Körperhöhlen (Leibeshöhle, Blut), in Protozoen, Würmern, Bryozoen, Rädertieren, Arthropoden, Fischen, Amphibien, Reptilien schmarotzen. Die meisten Formen sind in Arthropoden und Fischen, außerordentlich wenige in Protozoen, Amphibien und Reptilien*) gefunden worden. Die Parasiten befallen nahezu sämtliche Organe, sehr häufig die Epithelien des Darmes oder der Hodenkanälchen, die Eier und die Muskulatur.

Die Parasiten kommen sowohl intracellulär (vgl. Fig. 69a, 84) als auch in Cysten (vgl. Fig. 82, 83) und in diffuser Infiltration vor. Eine Anzahl von Formen ist als pathogen bekannt, so das Nosema bombycis, der Erreger der berüchtigten Pébrine der Seidenraupen, welche schon ungeheure wirtschaftliche Schädigungen hervorgerufen hat. Bedenklich sind ferner die häufigen Infektionen besonders der Geschlechtsorgane von Nutzfischen, Zerstörung des Nervengewebes durch intracelluläre Cystenbildung (Glugea lophii Doflein, Fig. 83) und die weitgehenden Verheerungen im Muskelgewebe (Fig. 82). — In den befallenen Zellen pflegt am Plasma sich gewöhnlich keine auffallende Veränderung abzuspielen. Die Kerne dagegen hypertrophieren enorm. Bei Infektionen mit Glugea bryozoides erfolgen in den Spermatoblasten der Bryozoe Alcyonella Kernteilungen ohne nachfolgende Plasmateilung.

Wir nehmen die Beschreibung der fertigen Sporen (Fig. 79, 81) voraus. Die Mikrosporidienspore ist stets außerordentlich klein, schwer färbbar, birnförmig oder eiförmig, oval, seltener rund oder tropfenförmig gestaltet. Sie enthält nach den älteren Autoren eine Polkapsel, die erst nach Behandlung mit Reagentien sichtbar wird. Neuerdings beschreibt Epstein (1911) polkapsellose Sporen für Pleistophora periplanetae. Schuberg (1910), der bei Pleistophora longifilis den Polfaden durch Behandlung mit Ammoniak zum Ausschnellen brachte, sah keine Polkapsel in der Spore. Er nimmt an, daß der Polfaden in der Spore selbst aufgerollt sei, nicht wie bei Myxosporidien in einer Polkapsel. Der Polfaden kann 43mal so lang sein wie die Spore, bei Pleistophora longifilis ist er $^1/_2$ mm lang. Die Hülle ist nach den Angaben der einen zweiklappig, nach anderen nicht in Klappen gesondert. Meist findet sich eine kleine vordere und eine größere hintere Vakuole, dazwischen ein protoplasmatischer, der Wand anliegender Ring (vgl. Fig. 81); in demselben liegt nach Schuberg ein einziger Kern. Stempell sah deren 2 bis 4 (Nosema bombycis); es gibt viele Angaben über mehrkernige Sporen, die aber nach Schuberg, besonders wenn es sich um Eisenhämatoxylinpräparate handelt, kritisch betrachtet werden müssen. Bei vielen Formen wurden Sporen verschiedener Größe als Makro- und Mikrosporen unterschieden. Die Bedeutung dieser Erscheinung ist noch unklar. Bei manchen Arten (Glugeaarten, Thelohania giardi) kommen sie in dem gleichen Pansporoblasten

*) Pleistophora danilewskyi in den Fußmuskeln von Rana temporaria und in der Muskulatur von Emys orbicularis. Nosema frenzelinae Léger & Duboscq parasitiert in der Gregarine Frenzelina conformis Dies., Pérezia lankesteriae Léger & Duboscq in Lankesteria ascidiae.

nebeneinander vor, bei anderen (Pleistophora longifilis) dagegen in verschiedenen Pansporoblasten.

Die vegetativen Stadien der Polysporogenea (vgl. unten) sollen bei vielen Formen groß und myxosporidienähnlich sein, eine Sonderung in Ekto- und Entoplasma aufweisen, besonders differenzierte große vegetative Kerne besitzen etc. MRAZEK zeigte 1910, daß die von ihm selbst beschriebenen Myxocystisarten aus Tubificiden

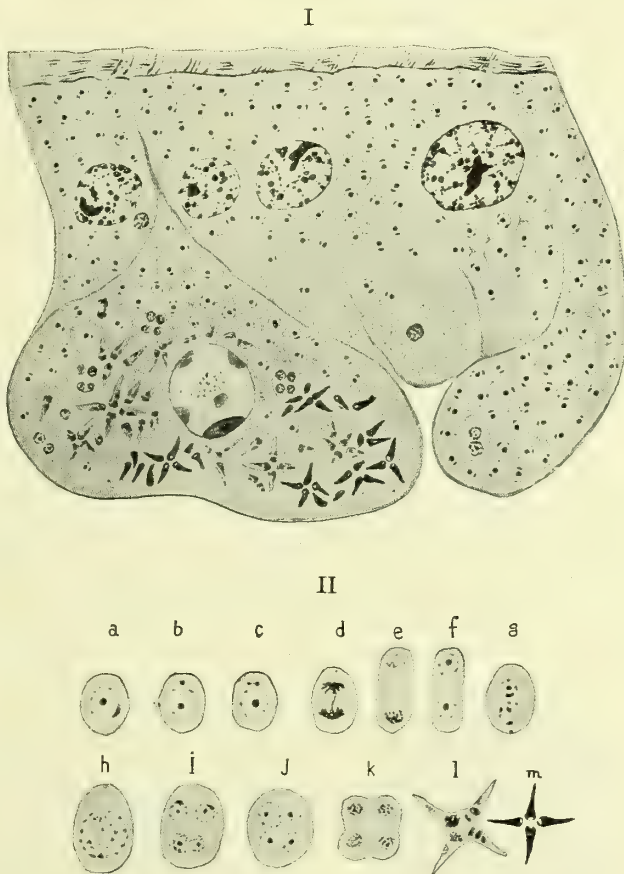


Fig. 80.

Fig. 79.

Fig. 79. Reife Spore von Glugea anomala MONIEZ mit ausgeschnelltem Polfaden. Vergr. 1000. Nach STEMPELL. Gehörte die abgebildete Spore zu Pleistophora longifilis, so müßte der Polfaden fast noch einmal so lang gezeichnet werden.

Fig. 80. I Schnitt durch das Darmepithel einer Larve von Ptychoptera contaminata, mit starker Infektion von Gurleya francottei; oben runde vegetative Stadien, unten birn- oder tropfenförmige Sporen. II Einzelne Fortpflanzungsstadien des Mikrosporids. a—f Zweiteilung (multiplikative Vermehrung), h—m Sporenbildung (propagative Vermehrung). Aus einem Pansporoblast (h) entstehen 4 Sporen. Nach LÉGER & DUBOSCQ.

(Limnodrilus), welche etwa einer Sphaeromyxa nicht unähnlich sehen und sogar einen cilienartigen Besatz auf der Körperoberfläche führen sollten, nichts anderes sind als Zellen (meist Lymphocyten) des Wirtes, in welchen viele kleine, runde, einkernige Plasmakügelchen liegen. Die Kügelchen sind die vegetativen Stadien des Mikrosporids. — Für Glugea anomalum Moniez gab Stempell (1904) das Vorkommen großer vegetativer Kerne in der Cyste an, welche von den Fortpflanzungskernen deutlich unterscheidbar sind. Schröder, Weissenberg (1911) und besonders Schuberg (1910) machen es außerordentlich wahrscheinlich, daß Stempell in den sogenannten vegetativen Kernen des Parasiten die Kerne von Zellen des Wirtsgewebes gesehen hat. Obwohl noch einige Angaben von Shiwago u. a. über myxosporidienähnliche vegetative Formen vorliegen, erscheint es doch schon jetzt recht wahrscheinlich, daß die Gruppe der Polysporogenea wird gestrichen werden müssen; ihre Vertreter sollten plasmodienartige vegetative Stadien mit zahlreichen Kernen besitzen, die häufig in vegetative und propagatorische differenziert seien. Das vegetative Stadium sollte endogen, geradeso wie bei Myxosporidien, mehrere Pansporoblasten anlegen. Nach den neueren Befunden scheint es dagegen wahrscheinlich, daß es myxosporidienähnliche Plasmodien bei Mikrosporidien nicht gibt, vielmehr bei den „Polysporogenea“ die gleichen Verhältnisse vorliegen wie bei den jetzt zu besprechenden übrigen Gruppen.

Die vegetativen Stadien der als Oligosporogenea und Monosporogenea zusammengefaßten Formen sind durchaus nicht myxosporidienähnlich. Sie sind außerordentlich klein, häufig runde einkernige Plasmakugeln (vgl. Fig. 80 I). Dieselben vermehren sich durch einfache Durchschnürung, welche von Kernteilung begleitet wird (Fig. 80 II, a—f). In vielen Fällen, z. B. bei Nosemaarten, verläuft die Plasmaabschnürung langsamer als die Kernteilungen; so kommt es zur Bildung rosenkranzartiger Ketten (Fig. 84). Diese vegetativen Teilungen (multiplikative Fortpflanzung) pflegen sehr zahlreich zu sein und rasch zu verlaufen; somit ermöglichen sie eine ergiebige Autoinfektion des Wirtstieres. — Bei den Oligosporogenea ist am Schluß der multiplikativen Fortpflanzung das einkernige Endprodukt der Teilungen als Pansporoblast (Fig. 81) zu bezeichnen; es liefert je nach der Gattung eine verschiedene Anzahl von Sporoblasten, deren jeder zur Spore wird. Bei den Monosporogenea dagegen fällt das Pansporoblaststadium aus; wir müssen das Endprodukt

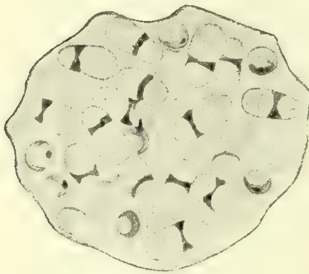


Fig. 81. Pansporoblast von Pleistophora longifilis mit zahlreichen Sporen. In den Sporen sieht man die Plasmabrücke, sowie 2 Vakuolen; in der größeren (hinteren) eine ziemlich grobe zirkuläre Streifung. Ein Streifen entspricht mehreren Umgängen des sehr langen Polfadens, der nach Schuberg frei in der Spore liegt, in welcher eine Polkapsel nicht nachgewiesen wurde. Nach Schuberg.

der multiplikativen Fortpflanzung Sporoblast nennen, er liefert wiederum nur eine einzige Spore.

Die propagative Vermehrung ist noch nicht völlig geklärt. Mercier (1909) läßt, wie bei Myxosporidien auch, die propagative Periode mit einer Befruchtung beginnen. Bei Thelohania giardi sollen zwei isogame Gameten, die Endprodukte der Schizogonie, zur einkernigen Pansporoblastenanlage verschmelzen. Andere Autoren (Stempell, Epstein u. a.) sehen dagegen die Kopulation (resp. Autogamie) erst in dem Amöboidkeim vor sich gehen, so daß die gleiche Kontroverse vorliegt wie bei den Myxosporidien (vgl. S. 115—117). Die dabei zur Beobachtung kommenden mehrkernigen Sporen (vgl. unten) muß Mercier wiederum folgerichtig als frühzeitige Schizogoniestadien deuten.

Der Pansporoblast liefert je nach der Gattung viele oder 8 oder 4 Sporoblasten; Schuberg (Pleistophora longifilis 1910) hält einen einfachen Zerfall des Pansporoblasten für das wahrscheinlichste, andere (Schröder 1909, Thelohania chaetogastris) beschreiben rosettenartige Abschnürung der Sporoblasten nach Ablauf der Kernteilungen, welche bald als Amitosen, bald als mitoseartig beschrieben werden. Pérez (1904, Thelohania maenadis) findet chromidiale Auflösung des Pansporoblastkerns; das Chromidium ordnet sich an wie ein achtstrahliger Stern, der sich dann in 8—10 Chromatinkugeln verdichtet. Um 8 der Kugeln sondert sich etwas Plasma; so entstehen ebenfalls 8 Sporoblasten. — Bei den Monosporogenea wird das Endprodukt der Schizogonie sofort zur Spore.

Die Entstehung der Spore aus dem Sporoblasten wird sehr verschieden dargestellt. Schröder, Mercier, Stempell u. a. geben an, daß 5 Kerne entstünden; davon sind 2 Schalenbildungs-, 2 Amöboidkeimkerne, einer der Polkapselbildungskern. Stempell will bei Glugea anomalum zwei einkernige Amöboidkeime gesehen haben, die miteinander kopulieren sollen. — Epstein beobachtet bei Pleistophora periplanetae ebenso wie Chatton bei der von ihm zur Unterordnung erhobenen Paramyxa paradoxa aus einem marinen Polychäten, nur 3 Kerne, nämlich 2 Schalenkerne und einen Sporenkern. Die beiden Formen besitzen keine Polkapseln. Der Sporenkern nun macht nach Epstein zwei Reduktionsteilungen durch; von den vier entstandenen Kernen gehen die zwei äußeren (Reduktionskerne) zugrunde, die beiden innen liegenden verschmelzen zum Synkaryon. Es würde also eine echte Autogamie in der fertig ausgebildeten Spore vorliegen. Schuberg (1910) fand die Sporen von Pleistophora longifilis stets einkernig und nimmt an, daß der Sporoblast ohne weitere Kernteilungen zur Spore wird.

Abgesehen vom cytologischen Detail ist wohl am besten erforscht der Generationszyklus von Nosema bombycis, den wir in Stempells Darstellung kurz wiedergeben wollen. Wenige Tage nach der Infektion per os durch die Sporen finden sich junge unbewegliche Stadien im Mitteldarmepithel. Durch unvollständige Zweiteilung derselben entstehen rosenkranzförmige Ketten (Fig. 84); das Plasma der Wirtszelle wird verflüssigt und die Zellen fast völlig vom Parasiten ausgefüllt. Bewegliche Stadien geraten nun in die Bluträume, von dort unter weiteren Teilungen in die Intercellularen des ganzen Körpers. Darauf können sie von neuem in Zellen eindringen und sich vermehren, bis sie endlich zur Sporen-

bildung übergehen. Der Ablauf des ganzen Entwickelungskreises, von Spore zu Spore, kann sich in weniger als 4 Tagen abspielen. Von der größten Bedeutung ist die Tatsache, daß die beweglichen Stadien auch in die Eier der Raupen eindringen (Ovarialinfektion), so daß die Krankheit erblich ist. Die bisher einzig wirksame Methode der Bekämpfung der Pébrine besteht darin, daß man die Schmetterlingsweibchen in Tüllsäckchen isoliert und jedesmal das nach der Eiablage gestorbene Tier auf Sporen untersucht. Nur die Eier sporenfreier Weibchen werden zur Weiterzucht verwandt.

Das Mikrosporidiensystem steht, wie oben gezeigt, auf schwachen Füßen; vorläufig muß es noch beibehalten werden, wobei besonders die Berechtigung der Polysporogenea in Zweifel zu ziehen ist.

(?) 1. Formen, welche nach Art der Myxosporidien endogen in ihrem Körper (?) zahlreiche Pansporoblasten bilden (?), sich also nur allmählich in der Sporenbildung aufbrauchen.

(?) Polysporogenea.

2. Formen, die sich unmittelbar bei der ersten Sporenbildung aufbrauchen:

a) Das Endprodukt der Schizogonie ist ein Pansporoblast, welcher eine bestimmte Anzahl (viele, 8, 4) von Sporen erzeugt: Oligosporogenea.

b) Das Endprodukt der Schizogonie ist ein Sporoblast; derselbe wandelt sich direkt in eine einzige Spore um:

Monosporogenea.

(?) 1. Legion: **Polysporogenea** Doflein.

Eine Familie (Glugeidae) mit drei Gattungen; Glugea, Dubosquia, Myxocystis. Ueber die vegetativen Stadien vgl. S. 121, 122.

Glugea anomala Moniez im subkutanen Bindegewebe, der Schwimmblasenwand, Cornea, seltener im Ovar, von Süßwasserstichlingen (Gasterosteus aculeatus, G. pungitius L.). Bildet große Cysten, die den Fisch ähnlich, wie Cysten des Myxobolus pfeifferi, deformieren können (Fig. 82).

Glugea lophii Doflein, Sporen in großen intracellulären Cysten innerhalb von Ganglienzellen (Fig. 83). Ruft an den Hirn- und Spinalnerven von Lophius piscatorius traubenartige Beulen hervor, indem gewöhnlich mehrere Cysten zusammenliegen. Auch für diese Form konnte Weissenberg (1911) feststellen, daß kein plasmodienartiger vegetativer Plasmakörper vorkommt, in welchen Pansporoblasten eingebettet wären. Die multiplikativen Stadien ähneln vielmehr den bei Nosema bombycis u. a. beschriebenen. Vegetative Kerne im Sinne Stempells sind nicht vorhanden. Die Parasiten verursachen eine enorme Hypertrophie der befallenen Ganglienzellen; dieselben sollen im extremsten Falle Größen von 2 mm Durchmesser annehmen können.

Ueber Myxocystis vgl. S. 121, 122.

Duboscquia légeri Pérez in der Leibeshöhle von Termes lucifugus, Südfrankreich. Jeder Pansporoblast liefert 16 Sporen.

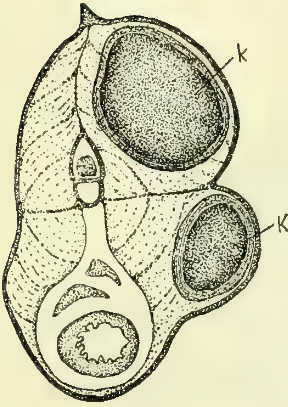


Fig. 82.



Fig. 83.

Fig. 82. 2 Cysten von Glugea anomala M. in der Muskulatur eines Stichlings, dessen Körper durch die Parasiten beulenartig deformiert ist. Nach Thélohan aus Wasielewski.

Fig. 83. Cyste von Glugea lophii Doflein im Inneren einer stark hypertrophierten Ganglienzelle des Lophius piscatorius. Nach Prowazek.

2. Legion: **Oligosporogenea** Doflein.

Im Pansporoblast viele Sporen: Pleistophora Gurley.

Im Pansporoblast 8 Sporen: Thelohania Henneguy.

Im Pansporoblast 4 Sporen: Gurleya Doflein.

Pleistophora longifilis Schuberg aus dem Hoden der Barbe. Fig. 81 stellt einen Pansporoblasten mit zahlreichen Sporen dar; in den Sporen erkennt man den Plasmaring, vor ihm die kleinere, hinter ihm die größere Vakuole; die feine Streifung in der letzteren ist auf den in ihr zusammengerollten Polfaden zurückzuführen.

Pleistophora periplanetae Lutz & Splendore aus den Malpighischen Gefäßen von Küchenschaben (Periplaneta orientalis und americana); die Sporen besitzen keine Polkapseln; über die Fortpflanzung (Autogamie in der fertigen Spore) vgl. S. 123.

Thelohania légeri Hesse aus Anopheles, Th. maenadis Pérez aus Carcinus maenas, T. chaetogastris Schröder aus Chaetogaster diaphanus (Fig. 69a).

Gurleya francottei Léger & Duboscq aus dem Darmepithel der Larve von Ptychoptera contaminata. Fortpflanzung und Abbildungen vgl. S. 122 und Fig. 80.

3. Legion: **Monosporogenea** Pérez.

Gattung: **Nosema** Nägeli.

Nosema bombycis Nägeli, Erreger der Pébrine: Fortpflanzung vgl. S. 123, 124. Fig. 84 stellt die multiplikative Vermehrung dar.

Nosema apis Zander parasitiert, in ähnlicher Weise wie Nosema bombycis bei den Raupen, in Bienen. Daß die Form der



Fig. 84. Schnitt durch das Darmepithel des Seidenspinners mit den rosenkranzförmigen Kettenstadien der multiplikativen Vermehrung von Nosema bombycis. Vergr. 1100. Nach Stempell.

Erreger der Bienenruhr sei, wird neuerdings von Hein (1911) bestritten; sie soll ein relativ harmloser Parasit sein. Fortpflanzung ähnlich wie bei Nosema. 5 Tage nach der künstlichen Infektion mit Sporen finden sich die neugebildeten Sporen in den Epithelzellen des Mitteldarmes.

3. Unterordnung: **Aktinomyxidia** Stolč.

Zu den Aktinomyxideen gehören einige wenige Arten der Cnidosporidien, deren Diagnose auf S. 109 gegeben wurde; mehrere Arten parasitieren im Darmepithel von Süßwassertubificiden, Sphaeraktinomyxon im Coelum mariner Oligochäten. Die hierher gehörigen Formen sind glänzende Untersuchungsobjekte mit sehr klaren Verhältnissen.

Die Sporen sind sehr eigenartig gebaut; sie besitzen ternäre Symmetrie. Es finden sich drei (bei Sphaeraktinomyxon vielleicht 6) Schalenklappen mit dauernd erkennbaren Zellkernen und drei Polkapseln. Die ausgeschnellten Polfäden sind kurz und dick. Die Sporen können kugelig oder mit auffälligen Anhängen versehen sein, die ihnen ankerförmige oder sonstwie abweichende Gestalt verleihen. Sie enthalten im reifen Zustand eine vielkernige Masse, die später wohl bei allen Arten in viele einkernige Teilstücke (Sporozoiten) zerfällt. Diese vermitteln, im Darm des Wirtstieres aus der Spore geschlüpft, die Neuinfektion, indem sie in das Darmepithel

eindringen. Wir wollen uns im folgenden an CAULLERY & MESNILS (1905) Schilderung des Generationszyklus von Sphaeraktinomyxon stolči halten (Fig. 85, a—e). Derselbe erinnert in vielen Punkten an die Verhältnisse bei Gregarinen.



Fig. 85. Sphaeraktinomyxon stolči C. & M. a 4-kerniger Pansporoblast. b Die 2 Hüllzellen sind am Rand der Cyste noch zu erkennen. Im Inneren 8 Zygoten (Sporoblasten), in denen die Kernvermehrung schon begonnen hat. c, d Der 6-zellige Komplex, der aus der einen Tochterzelle jeder Zygote entsteht, *pk* Polkapsel. e Schnitt durch eine fast reife Cyste. Vier Zygoten ganz, die fünfte nur zum Teil getroffen. Zentral jedesmal die leere, fertige Sporenhülle, peripher die vielkernige Masse, noch vor der Einwanderung in die Sporenhülle. *sp* Lumen der fertigen Sporenhülle, *km* vielkernige Masse. Nach CAULLERY & MESNIL.

Auf Grund von noch nicht ganz geklärten Vorgängen*) entsteht ein Stadium, das bereits als Pansporoblast aufzufassen ist. Die vegetative Periode ist demnach äußerst reduziert, das ganze Tier wird zum Pansporoblasten; von einer multiplikativen Ver-

*) Es fanden sich sehr wenige einkernige, zahlreiche zweikernige Stadien von verschiedener Größe.

mehrung*) ist nichts bekannt. — Der junge Pansporoblast (Fig. 85a) besteht aus zwei großen Zellen, deren eine einen etwas größeren Kern hat als die andere, und zwei Hüllzellen. Diese Hüllzellen bleiben während der ganzen Entwickelung erhalten; sie umschließen den Inhalt cystenartig; jede der beiden mittleren Zellen liefert durch sukzessive Teilungen acht Gameten; die von der größeren abstammenden stoßen bei den Kernteilungen Chromatin aus. Dann verschmelzen die 16 Gameten zu je 2, jedesmal einer mit einem relativ großen Kern und einer mit einem kleineren (Anisogamie) zu acht Zygoten, welche Sporoblasten darstellen (Fig. 85b). Ihre Synkaryen teilen sich einmal; die eine Teilhälfte (Fig. 85c, d) liefert 6 Kerne, nämlich drei Schalenbildungskerne für die drei Schalenklappen und drei Polkapselkerne für die drei Polkapseln. Die Zellwände sind ebenfalls deutlich. In der anderen Teilhälfte findet intensive Kernvermehrung statt. Es resultiert eine vielkernige Masse (Fig. 85e), welche dem Amöboidkeim der übrigen Cnidosporidien entspricht. — Die 8 Sporoblasten sind in der gemeinsamen Hülle (den zwei Pansporoblastzellen, Fig. 85a, b) derart orientiert, daß die Pole mit den 6 Kernen nach innen, die mit den vielkernigen Massen nach außen sehen (Fig. 85e). Die Sporenhüllen und Polkapseln sind unterdes fertiggestellt, an dem den Polkapseln abgewandten Pol lassen die drei Schalenklappen ein kleines Loch frei. Durch dieses wandert die vielkernige Masse in die bisher noch leere Spore ein. Später zerfällt sie dann in Sporozoite, diese schlüpfen aus und vermitteln die Neuinfektion. — Bei Triactinomyxon finden sich je nach der Art 8 oder 32 sog. Sporozoiten. Bei einigen Formen wurde der Zerfall der vielkernigen Masse in Sporozoiten nicht beobachtet.

Sphaeraktinomyxon, Hexaktinomyxon, Triaktinomyxon.

2. Ordnung: **Sarkosporidia.**

Die Sarkosporidien werden von Hartmann u. a. den Cnidosporidien zugerechnet, weil nach den Angaben mehrerer Autoren (Pfeiffer, Laveran & Mesnil, van Eecke, Erdmann) sich in den Sporen wenn keine Polkapseln, so immerhin ein ausschnellbarer Polfaden nachweisen lassen soll. Doch sind die vorliegenden Angaben sämtlich nicht als gesichert anzusehen.

In warmblütigen Wirbeltieren (meistens Säuger), oder (selten) in Reptilien parasitierende Neosporidien, deren erwachsene Stadien fast stets ausschließlich in Muskeln gefunden werden. Hier bilden sie derbwandige Cysten, die sogenannten Mieschersehen Schläuche (Fig. 86). Ihre Gestalt wechselt je nach der Wirtsart. Es finden sich ovale oder sehr langgestreckte Schläuche, welche beim Schaf 16 mm, beim Reh sogar 50 mm lang werden können. Sie fallen, besonders wenn sie teilweise verkalkt sind, durch ihre weißliche bis gelbe Färbung im umgebenden Muskelgewebe auf. Die Wandung zeigt auf Schnitten häufig eine quere Streifung, immer ist eine weitere dünne Hüllschicht erkennbar. Der Inhalt des Schlauches kann durch gerüstartige Maschen in Kammern untergeteilt sein. Junge Schläuche enthalten rundliche Plasmakugeln, ältere außerdem noch, oder ausschließlich, sichel-

*) Wenn es keine multikative Vermehrung geben sollte, so ist der Ausfall jedenfalls dadurch teilweise gedeckt, daß anstatt eines einzigen Amöboidkeimes sehr viele sog. Sporozoiten gebildet werden.

förmige Keime, die Sporen (Fig. 87). Dieselben sind meist länglich und halbmond- resp. sichelförmig. Besonders in der mittleren Region sind sie von Granula erfüllt, den metachromatischen Körnern, welche vielleicht aus Volutin bestehen und nach ERDMANN genetisch mit dem Kern in Beziehung zu setzen sind.

Das eine Ende pflegt zugespitzt zu sein und wenig Granula zu führen, am anderen runden Ende findet sich eine helle Blase, in

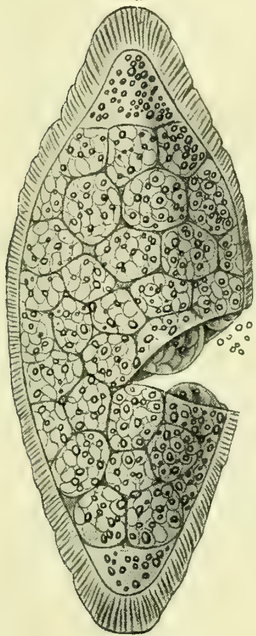


Fig. 86.

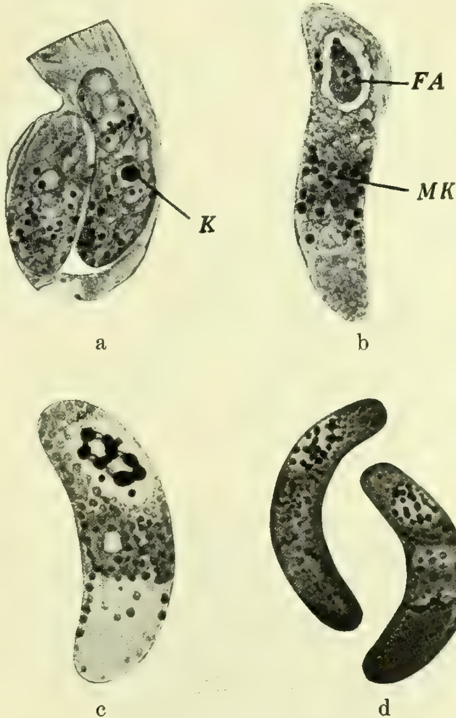


Fig. 87.

Fig. 86. Cyste (Miescherscher Schlauch) von Sarkocystis miescheriana, aus dem Muskel herauspräpariert. Rechts eingerissen, so daß die Gerüstkammern freiliegen. Aus WASIELEWSKI nach MANZ.

Fig. 87. Sichelkeime (Sporen) aus der Cyste von Sarkocystis tenella; a und b nach ERDMANN, c und d nach TEICHMANN. a Jüngere Sicheln (*K* das von ERDMANN für den Kern gehaltene Gebilde). b Ausgewachsene Sichel (*MK* metachromatische Körner, die den Kern verdecken sollen, *FA* das als Fadenapparat gedeutete Gebilde). c zeigt deutlich am hinteren Ende die granulafreie Zone. Am Vorderende das für den Kern gehaltene Gebilde, das ERDMANNs Fadenapparat entspricht. d Zwei aus c durch Teilung entstandene „Sporozoiten". Die Chromatinkörnchen am vorderen Ende sollen von dem kernartigen Gebilde in c abstammen (Amitose).

welcher ERDMANN (1910) den „Fadenapparat", d. h. den Polfaden, sehen will (Fig. 87 b); er soll zum Austreten veranlaßt werden können. Der Kern (Fig. 87 a) soll in der mittleren Zone liegen, meist von den metachromatischen Körnern verdeckt (Fig. 87 b). TEICHMANN (1911) u. a. bestreiten diese Deutung. Sie halten das von ERDMANN als Fadenapparat bezeichnete Gebilde für den Kern (Fig. 87 c). TEICHMANN beschreibt sogar dessen amitotische Teilung bei der Vermehrung der Sichelkeime (Fig. 87 d). Manche Sporen sind nach der

Angabe mehrerer Autoren aktiv beweglich, wenn sie dem möglichst frischen Muskel des getöteten Wirtes entnommen werden.

Die Fortpflanzung der Sarkosporidien ist noch weniger genau erforscht als die der Cnidosporidien. Die Infektion erfolgt mit großer Wahrscheinlichkeit durch die Sporen, welche per os mit der Nahrung (infiziertes Muskelfleisch) aufgenommen werden. SMITH (1901) gelang es, Mäuse durch infiziertes Mäusefleisch mit Sarkocystis muris zu infizieren, NEGRI (1908, 1910) infizierte mit der gleichen Form Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen. ERDMANN (1910) gelang es, das Hammelsarkosporid auf Mäuse zu übertragen. — Die frühesten Vorgänge unmittelbar nach der Infektion sind am wenigsten geklärt. Einige Tatsachen verdanken wir ERDMANN (1910): Infolge der Einwirkung des Sarkosporidiotoxins (TEICHMANN & BRAUN 1911), einer toxischen Substanz, welche sich aus den Sporen gewinnen läßt, werden die Darmepithelzellen abgestoßen. Hierdurch wird dem jungen Keim das Durchdringen der Darmwand erleichtert. Er begibt sich durch die Darm- oder Magenschleimhaut in die Lymphgefäße des Darmkanals und dringt von dort aus weiter vor. Während dieser Zeit (bis 6 Wochen) finden Teilungen statt. Dann befällt das junge, wohl noch einkernige, amöboide Sarkosporid die Muskelzelle, in welcher es sich unter vielen Kernteilungen zur Sarkosporidiencyste (Miescherscher Schlauch) entwickelt; diese wächst nach der Zerstörung der Wirtszelle intercellulär weiter. Es entstehen in ihr aus einem „Komplex zusammenhängender Zellen“ (Fig. 88) viele rundliche einkernige Sporoblasten*). Der Sporoblast wächst heran, wird zunächst ellipsoid, dann sichelförmig und nimmt die oben beschriebene Gestalt der Spore an (Fig. 87). Die ältesten Sporen findet man im Zentrum, die jüngsten Sporoblasten an der Wandung der schlauchförmigen Cyste. Dieselbe wächst erstens infolge der Teilungen, die zur Sporoblastbildung führen, zweitens auch, indem sich die Sichelkeime teilen, wie es besonders TEICHMANN wahrscheinlich gemacht hat. An den Enden der schlauchförmigen Cyste können die Sicheln in den Muskel auswandern und so das Längswachstum des Schlauches verursachen. Am Ende der Entwickelung findet man die ganze Cyste mit Sporen erfüllt. Alte Schläuche sind häufig, besonders in den zentralen Kammern, verödet. Nicht selten verkalkt ihre Wandung, der Inhalt degeneriert.

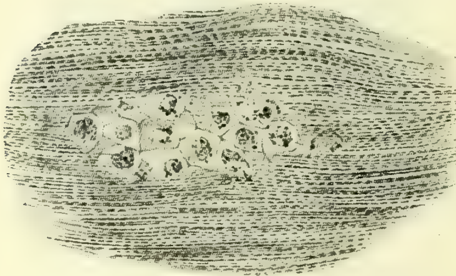


Fig. 88. Junges Stadium von Sarkocystis tenella (Hammelsarkosporid) in der Körpermuskulatur der Maus. Nach ERDMANN.

Die Schädigungen, welche von Sarkosporidien auf die Wirtstiere ausgeübt werden, sind wohl in den meisten Fällen nicht schwer.

*) Die älteren Autoren gaben an, daß in der Cyste Pansporoblasten gebildet würden, deren jeder eine größere Anzahl Sporen liefere. Die neueren Untersuchungen, besonders an Sarkocystitis muris und tenella, haben diese Annahme nicht bestätigt.

Mehrfach wird von Mäuseepidemien mit meist tödlichem Ausgang berichtet, die durch Sarkosporidien verursacht sein sollen. Die Muskeln befallener Haustiere (Schaf, Schwein, Pferd) können bei starken Infektionen oft erheblich verändert werden. Lähmungserscheinungen der hinteren Extremitäten, Fieber und andere Erscheinungen wurden ebenso auf Sarkosporidien zurückgeführt. Auch wird angegeben, daß Schafe infolge starker Infektionen der Regionen in der Umgebung der Atemwege erstickt seien. In den wenigen bekannten Fällen von Sarkosporidieninfektion des Menschen (Baraban-St. Remy, Vuillemin, R. Koch, Kartulis) war der Parasit wahrscheinlich harmlos. — Bemerkenswert ist es, daß oft außerordentlich umfangreiche Infektionen vorkommen. So beherbergen in einigen Fällen an bestimmten Lokalitäten 98 Proz. der untersuchten Haustiere Sarkosporidien. Schon sehr junge Tiere können infiziert sein.

Von besonderem Interesse ist der Nachweis eines Giftes, das, von älteren Autoren Sarkocystin genannt, neuerdings von Teichmann & Braun (1911) als echtes Toxin erkannt und als Sarkosporidiotoxin bezeichnet wurde. Kaninchen und andere Tiere starben bei Injektion von Sarkosporidien, auch in getrocknetem, mit Kochsalz aufgeschwemmtem Zustand, unter „tetanischen Erscheinungen“ (Pfeiffer, 1890). Das Gift wirkt nach Teichmann (1910) auf das Zentralnervensystem; es wird an dessen Lipoide gebunden und läßt sich aus dem Gehirn des intravenös injizierten Tieres wieder herausziehen. Es gelang Teichmann, die Kaninchen gegen das Gift aktiv zu immunisieren.

Die Sarkosporidien sind viel zu ungenau erforscht, um eine eingehende Systematisierung zuzulassen. Von Bedeutung erscheint die Tatsache, daß gewisse Merkmale, welche freilich alle wohl mindestens teilweise von der Eigenart der befallenen Muskeln des Wirtstieres bedingt werden, wie Form, Größe, Länge der Schläuche, Dicke ihrer Wandung, sich abändern lassen, wenn man ein Sarkosporid experimentell auf eine unter natürlichen Verhältnissen nicht als Wirt dienende Species überträgt (Negri 1908/10, Erdmann 1910, u. a.).

Gattung: **Sarkocystis** Lankester.

Sarkocystis miescheriana Kühn. Die einzelnen Sporoblasten sind in der Cyste (Fig. 86) durch eine kammernbildende Gerüstsubstanz in Haufen abgetrennt. Hülle deutlich gestreift. Häufig werden in alten Schläuchen oder deren Umgebung Kalksalze abgelagert. In den Muskeln der Lenden, des Rumpfes und Herzens, besonders auch in den Kehlkopf-, Zwerchfell- und Zwischenrippenmuskeln des Schweins; in manchen Gegenden bei 98 Proz. der untersuchten Schweine vorgefunden.

Sarkocystis tenella Raillet aus Hammeln. Fortpflanzung vgl. oben. Durch besonders dicke Cystenhülle ausgezeichnet. Ebenfalls in manchen Gegenden außerordentlich häufig. Bei starker Infektion etwa der Herzmuskulatur oder der Atemwege ist es leicht möglich, daß die Infektion zum Tode führt. Erdmann gelang es, die Form auf Mäuse zu übertragen. In der Maus bildete der Parasit sehr langgestreckte Cysten mit dünner Wandung; im Hammel sind die Cysten ovaler und extrem dickwandig.

Sarkocystis lindemanni Rivolta. Beim Menschen in wenigen Fällen aufgefunden (Baraban & St. Rémy 1893 in den Kehlkopf-

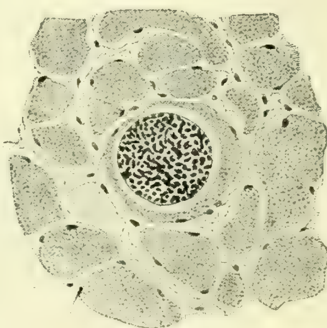
muskeln, Rob. Koch 1887, Kartulis 1893, Vuillemin 1902, Darling 1910). Die Form scheint keine ernstlichen Beschwerden zu verursachen. (Fig. 89.)



3. Ordnung: **Haplosporidia** Caullery & Mesnil.

Sehr kleine Sporozoen, welche in Rotatorien, Anneliden, Crustaceen, bei Cephalodiscus, Fischen und auch beim Menschen parasitieren. Sie werden zu den Neosporidien gerechnet, erinnern aber teilweise an gewisse niedere Pilze, so besonders an die Chytridineen. Neuerdings zeigten z. B. Plehn & Mulsow (1911), daß der als Erreger der Taumelkrankheit der Salmoniden beschriebene Parasit, welcher große Aehnlichkeit mit gewissen Haplosporidien aus Fischen hat, ein Pilz ist, welcher vermutlich den Chytridineen nahesteht.

Junge einkernige kugelige Stadien wachsen unter Kernteilungen heran, wobei sie verschiedene Gestalten annehmen können; es



1 2

Fig. 89. Sarkocystis lindemanni aus dem Larynx eines Menschen. 1 Längsschnitt, 2 Querschnitt durch einen Muskel mit einem Schlauch. Vergr. 300. Nach Baraban & St. Rémy.

gibt kugelige, schlauch- oder keulenförmige Gebilde, die häufig von einer Cystenhülle bedeckt sind. Ihr Inhalt zerfällt früher oder später in einkernige Zellen, welche als Pansporoblasten aufgefaßt werden. Hierbei können restkörperartige Einschlüsse zurückbleiben. Gewisse Bilder scheinen dafür zu sprechen, daß der Sporenbildung eine Kopulation isogamer Gameten vorausgehe. Aus den Pansporoblasten sollen in manchen Fällen wenige (1—4), in anderen viele Sporen (sog. Sporenmorula, Fig. 91) hervorgehen. Die Sporen haben sehr verschiedene Gestalt (Fig. 90); sie besitzen niemals Polkapseln. Manche Formen tragen Filamente und andere Anhänge auf der Sporenwand, welche sonst in den meisten Fällen glatt ist.

Auf die Systematik und die Darstellung einzelner Formen kann hier nicht eingegangen werden. Wir beschränken uns auf den einen menschlichen Parasiten, das

Rhinosporidium kinealyi Minchin & Fantham, welches in der Schleimhaut des Septum narium des Menschen rundliche Cysten bildet (100—250 μ Durchmesser, Fig. 91). Die jüngsten Stadien zeigen rundlichen oder amöboiden Umriß, im Inneren ein granuliertes Plasma mit Kernen. Sie sind umhüllt von einer völlig

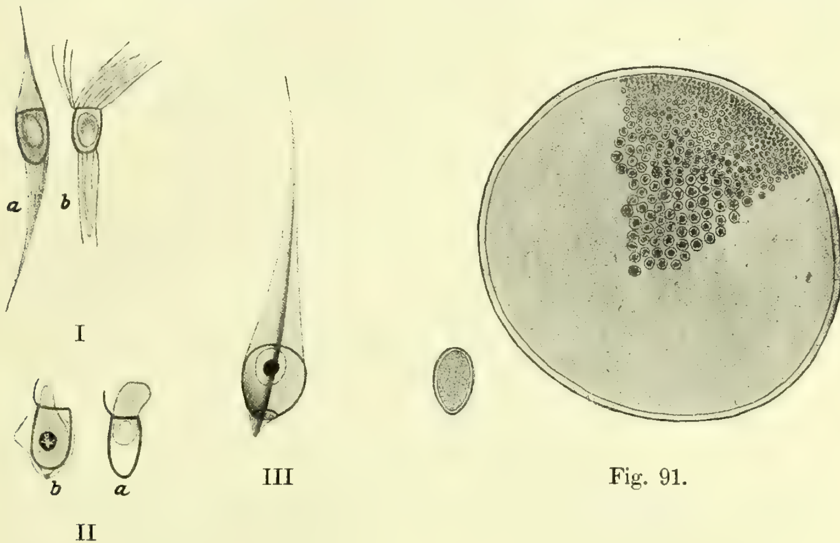


Fig. 90. Verschiedene Sporen von Haplosporidien: I Haplosporidium heterocirri C. & M. b Nach längerem Liegen im Meerwasser. Vergr. 1100. II Haplosporidium scolopli C. & M. Vergr. 1150. III Urosporidium fuliginosum C. & M. Gefärbt. Vergr. 2000. Sämtlich aus marinen Anneliden. Nach Caullery & Mesnil.

Fig. 91. Rhinosporidium kinealyi M. & F., ausgebildete Cyste. Nur ein Sektor des Inhaltes ist dargestellt. Am Rand undifferenzierte Pansporoblasten; die dem Zentrum genäherten runden, größeren Gebilde sind Sporenmorulae. Nach Minchin & Fantham.

strukturlosen Schichte, welche in den älteren Cysten dicker wird und ebenfalls niemals Strukturen aufweist. Aeltere Cysten findet man bis auf eine freie Randzone mit einkernigen Kugeln, den Pansporoblasten, erfüllt. Im Zentrum liefert jeder Pansporoblast eine Sporenmorula mit einer größeren Anzahl rundlicher einkerniger Sporen von glatter Oberfläche und 1 μ Durchmesser. Am Rand der Cyste finden sich gewöhnlich noch undifferenzierte Pansporoblasten. Der Parasit wurde in einigen wenigen Fällen in Kalkutta gefunden.

II. Unterstamm: **Ciliophora** Doflein.

Protozoen, die sich dauernd oder nur in der Jugend mit Hilfe von Cilien fortbewegen. Fast stets mehrkernig: Die Kerne sind deutlich in Hauptkerne und Nebenkerne differenziert. Die Hauptkerne sind stark färbbar (sogenannter massiger Kerntypus) und

stehen den vegetativen Funktionen vor; die Nebenkerne sind meist bläschenförmig; sie sind als Geschlechtskerne zu bezeichnen. Die Befruchtung ist isogame oder anisogame Konjugation; d. h. die beiden konjugierenden Individuen, welche sich meist nur vorübergehend, selten dauernd, vereinigen, tauschen auf dem Wege der wechselseitigen Befruchtung (Doppelbefruchtung) Kernbestandteile aus. Generationswechsel fehlt: Die Befruchtung leitet keine besonders charakterisierte Art der Fortpflanzung ein; vor und nach der Doppelbefruchtung erfolgt die Vermehrung in gleicher Weise meist durch Zweiteilung, selten durch multiple Teilung oder Knospung. Einige wenige cilientragende Formen wie Opalina (Neresheimer, Metcalf), Trachelocerca (Lebedew), Ichthyopthirius (Neresheimer, Buschkiel) zeigen in ihren Fortpflanzungsverhältnissen Anklänge an Plasmodromen (vgl. S. 140 ff.).

Die beiden Klassen der Ciliophoren lassen sich in folgender Weise charakterisieren:

1. Cilien dauernd vorhanden, Nahrungsaufnahme fast stets durch Cytostome, selten auf osmotischem Weg: 4. Klasse: Ciliata.
2. Nur die jugendlichen Stadien besitzen Cilien, die erwachsenen Tiere ernähren sich mittels besonderer Organelle, der sog. Saugröhrchen: 5. Klasse Suctoria.

4. Klasse: Ciliata Bütschli.

Zu dieser Klasse gehören wohl die kompliziertest organisierten Protozoen überhaupt. Es bedurfte langer Zeit, bis man sich von der Einzelligkeit dieser so hoch differenzierten Organismen überzeugte.

Das Plasma ist meist erkennbar in Ekto- und Entoplasma gesondert; in den meisten Fällen ist das Plasma von einer Pellicula umhüllt, welche bei einigen Formen (gewisse Vorticellinen) panzerartige Beschaffenheit, Skulpturen usw. aufweisen kann; einige Gruppen (Tintinnen u. a.) besitzen Gallert- oder Fremdkörpergehäuse.

Der Körper ist ganz oder teilweise von Cilien bedeckt, außerordentlich feinen, doppelt lichtbrechenden Plasmafäden, welche relativ viel kürzer sind als Geißeln, im Leben keine Strukturen erkennen lassen und sich von den Geißeln außerdem durch ihre große Anzahl unterscheiden. Sie entspringen von sog. Basalkörnern, die meist im Ektoplasma (wo ein Corticalplasma differenziert ist, in diesem), seltener in der oberflächlichsten Entoplasmaschicht liegen. Indem ein Büschel von Cilien verschmilzt, kann eine derbe Cirre (Griffel, Borste, vgl. Fig. 98) entstehen, wie sie besonders bei Hypotrichen häufig vorkommen. — In der Regel sind die Cilien in Reihen angeordnet. Wenn die Cilien auf einem Abschnitt einer Reihe miteinander verschmelzen, so entstehen bei relativ beträchtlicher Länge des Abschnittes sogenannte undulierende Membranen, welche aber wegen ihrer prinzipiell abweichenden Entstehung nicht mit den gleichnamigen Gebilden der Flagellaten (S. 29) verglichen werden dürfen. Sind die Abschnitte, auf denen die Cilien verschmelzen, kurz, so resultieren die sogenannten Membranellen, kurze, an der Basis

dem Körper breit aufsitzende, nach oben zu sich meist verschmälernde Läppchen, die z. B. in der sogenannten adoralen Spirale des Stentor etwa wie die Züge einer militärischen Marschkolonne hintereinanderstehen. Indem mehrere benachbarte Reihenabschnitte miteinander verschmelzen, gewinnt die Membranelle größere Dicke und Festigkeit. Daß die genannten Organellen tatsächlich aus verschmolzenen Cilien entstanden sind, beweist erstens ihre Struktur, speziell nach Behandlung mit Reagentien, zweitens die Anwesenheit vieler Basalkörner in bestimmter Anordnung an ihrer Insertionsstelle.

Die Fortbewegung der Ciliaten mittels der Cilien wurde bereits auf S. 10, 11 besprochen. — Die Verteilung der Cilien auf dem Körper ist höchst verschieden und liefert die wichtigsten Merkmale zur Unterscheidung der Ordnungen, wie unten ausgeführt wird.

Häufig liegen im Ektoplasma kontraktile Fibrillen, welche in allen möglichen Richtungen verlaufen können und die außerordentlich schnell erfolgenden Kontraktionsbewegungen etwa eines Peritrichen verursachen. Ganz besonders stark kontraktil sind die Stiele der Vorticellinen. — Alle freilebenden Formen des Süßwassers haben kontraktile Vakuolen, deren Anzahl, Lage und Gestalt meist für die Arten charakteristisch sind. Nicht selten ergießen sich ein oder mehrere zuführende Kanäle in eine zentrale Vakuole. Auffallend ist es, daß im Gegensatz zu den anderen Protozoengruppen auch die parasitischen Ciliaten kontraktile Vakuolen haben. — Bei manchen Formen finden sich peripher, senkrecht zur Oberfläche, stäbchenförmige Gebilde, die sog. Trichocysten; wird das Tier mechanisch oder chemisch gereizt, so schnellen die Trichocysten in Form langer, starrer Fäden aus. Mast bildet ein von dem rüsselartig vorgestülpten Stäbchenapparat eines räuberischen kleinen Infusors (Didinium) angestochenes Paramäcium ab. Der Angreifer hat die gepackte Stelle des Paramäciums wie einen Stiel ausgezogen, kann aber nicht näher heran, da das Paramäcium auf der angegriffenen Seite von einem ansehnlichen Knäuel ausgeschnellter Trichocystenfäden umgeben ist. Demnach kann man die Trichocysten als Verteidigungsorganellen auffassen. — Für eine Form (Epistylis) wird das Vorkommen von Nesselkapseln angegeben (?).

Im Entoplasma liegen die Kerne. Viele Arten haben einen Haupt- und einen Nebenkern, manche deren mehrere. Die Hauptkerne (Makronuclei) sind relativ groß und stark färbbar, rund, oval, langgestreckt oder rosenkranzförmig; sie teilen sich nach den Angaben der Mehrzahl der Autoren direkt durch einfache Durchschnürung (vgl. S. 16). Die Nebenkerne (Mikronuclei) sind kleiner, meist bläschenförmig und teilen sich stets mitotisch. Sie liegen neben dem Hauptkern, manchmal in einer Nische desselben eingebettet.

Die Nahrungsaufnahme geschieht nur bei wenigen parasitischen Formen rein auf osmotischem Weg, so bei Anoplophrya, Collinia (Parasiten in Wirbellosen) und Opalina im Enddarm von Fröschen; Balantidium- und Nyctotherusarten, sowie die Parasiten des Huftiermagens haben Cytostome. Ebenso besitzen auch die freilebenden Arten ein Cytostom, das in der Regel von Cilien resp. Membranellen usw. umstellt ist (z. B. der ad-

oralen Spirale, vgl. unten). Die Nahrungspartikel (Bakterien, kleine Protozoen, Detritus usw.) werden in das Cytostom, eine trichterartige Einstülpung der Körperoberfläche, hineingestrudelt. Am Grunde des Trichters preßt sie die Strömung in das Plasma hinein, welches dort, ohne den Schutz von Hüllschichten, frei mit dem umgebenden Wasser in Berührung steht. Indem das Plasma sich über den Nahrungspartikeln zusammenschließt, entsteht am Grunde des Schlundes eine Nahrungsvakuole, welche nun von der Protoplasmaströmung durch den ganzen Körper hindurchgeführt wird. — Andere Formen haben keine Strudelapparate um den Mund; derselbe ist bei ihnen erweiterungsfähig und nicht selten mit festen, röhrenartig angeordneten Stäbchen ausgekleidet, welche dem Opfer, das oft bedeutend größer ist als der Angreifer, in den Körper gestoßen werden (Didinium, vgl. S. 135). Bei einer großen Anzahl von Infusorien finden sich symbiotische Zoochlorellen. — Die Faeces werden gewöhnlich an einer ebenfalls präformierten Stelle, der sog. Cytopyge, ausgestoßen.

Die Teilung ist eine Querteilung. Manche Organelle werden durchgeschnürt; in der Mehrzahl der Fälle müssen sie von einer Teilhälfte neu gebildet werden, oder sie werden von beiden Teilhälften eingeschmolzen und in der richtigen Größe neu gebildet.

Bei wenigen Gruppen kommt Knospung vor.

Die Infusorien vermögen sich zum Teil sehr lange ausschließlich durch Zweiteilung zu vermehren. Jede Teilhälfte erhält mindestens einen Makronucleus und einen Mikronucleus. Nach verschieden langer Zeit — die Dauer der vegetativen Vermehrung variiert selbst bei Angehörigen derselben Art, die unter genau gleichen äußeren Bedingungen gehalten werden, ganz ungemein — schreiten sie zur Konjugation. Die Konjuganten unterscheiden sich in den meisten Fällen sowohl untereinander als auch von den nicht konjugierenden Tieren fast gar nicht. Manchmal sind die Konjuganten etwas kleiner als die vegetativen Tiere, nämlich wenn die Tiere vor der Konjugation sich mehrmals rasch hintereinander teilten, ohne zwischendurch auf die Normalgröße heranzuwachsen (Uebergang von der Hologamie zur Merogamie.) Wir erläutern den etwas komplizierten Vorgang der Konjugation an dem mehrfach genau untersuchten Paramaecium caudatum (vgl. Fig. 92).

Zwei Tiere legen sich mit den Mundseiten aufeinander; es entsteht eine protoplasmatische Verbindungsbrücke zwischen ihnen. Jetzt teilt sich in jedem Tiere der Nebenkern zweimal nacheinander (Fig. 92 I, II). Die je vier Teilungsprodukte hängen in II noch paarweise miteinander zusammen und haben selbst Spindelgestalt. Nach Prandtl, Enriquez, Popoff u. a. sind diese Teilungen als Reifeteilungen aufzufassen, denn es wurde eine Reduktion der Chromosomenanzahl bei einer Reihe von Formen beobachtet. Von den vier Teilungsspindeln jedes Tieres gehen drei zugrunde (III), die vierte (in II mit 1 resp. mit 5 bezeichnet) teilt sich wiederum in jedem Tiere in zwei spindelförmige Teilhälften (III), deren eine (sog. stationärer Kern) ruhend im Inneren des Tieres verbleibt (*1w*, *5w*), während die andere Teilhälfte (*1m*, *5m*) durch die Protoplasmabrücke in das gegenüberliegende Tier wandert (sog. Wanderkern), um dort mit dessen zurückgebliebenem, ruhendem Kern zu verschmelzen (IV, links verschmelzen *1w* und *5m*, rechts

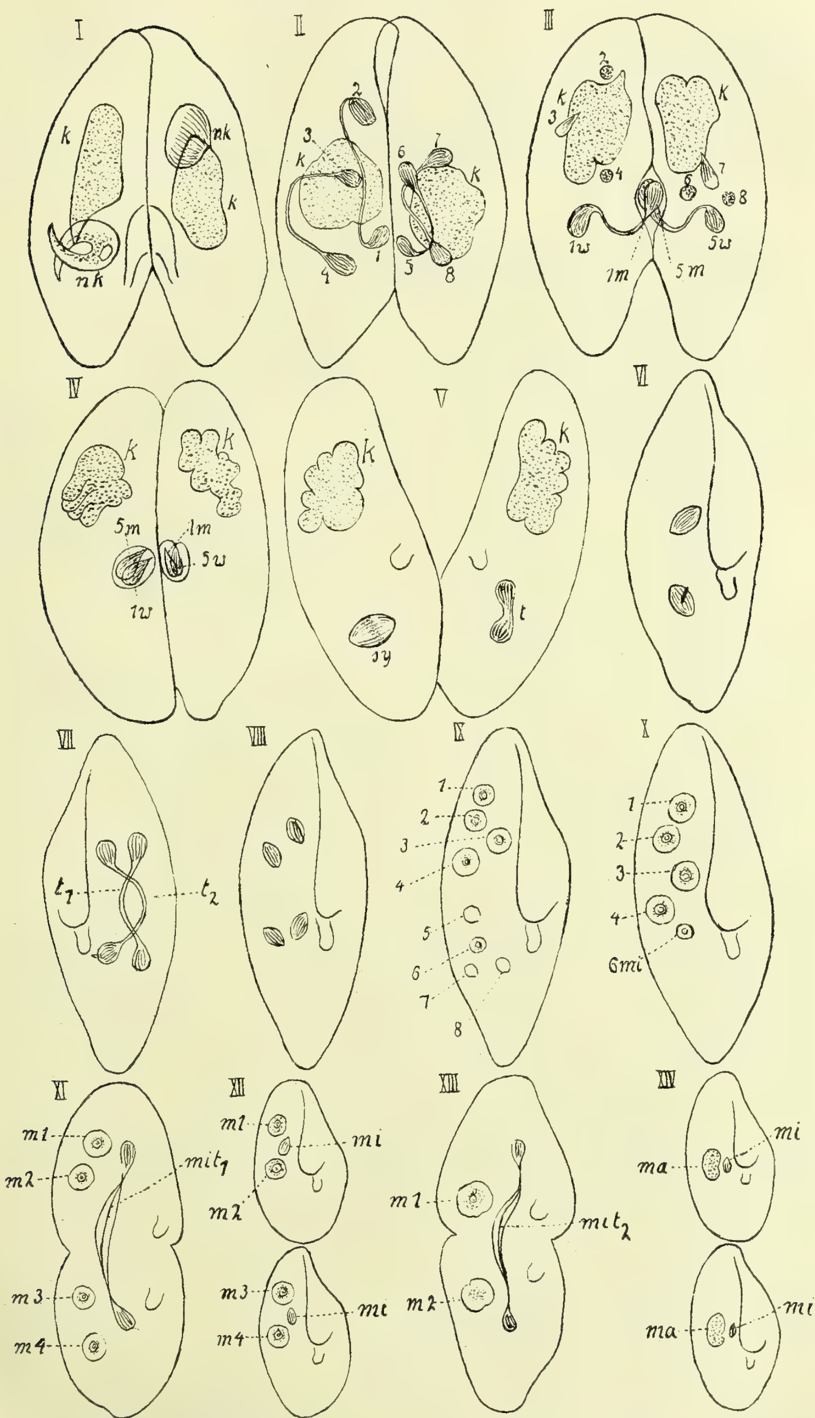


Fig. 92. (Erklärung s. folgende Seite oben.)

Fig. 92. Schematische Darstellung der Konjugation, sowie der Restitution der Exkonjuganten bei Paramaecium caudatum. I—IV Konjugation. V—XIV zeigt die Vorgänge, durch welche, vermittels dreier Mitosen des Synkaryons und zweier Körperteilungen allein mit Mikronucleusmitosen, aus jedem Exkonjuganten 4 vegetative Paramäcien mit normalen Kernverhältnissen entstehen. *k*, *m* oder *ma* Hauptkern, *nk* oder *mi* Nebenkern, *t* Spindel; in III, IV bedeutet *w* stationärer, *m* Wanderkern. In Fig. VI—XIV sind die Zerfallsprodukte des alten Makronucleus weggelassen worden, um das Bild nicht unnötig zu komplizieren. I—III nach R. Hertwig, IV—XIV im Anschluß an Maupas Untersuchungen nach Weismann aus Lang.

5 w und *1 m*). — Es findet also hier eine gleichzeitige wechselseitige Befruchtung statt, eine sog. Doppelbefruchtung, wie sie unter dem Plasmodromen ein Analogon nicht findet, außer etwa bei der Befruchtung von Entamoeba coli, wo es sich aber um Autogamie handelt. — Das Verschmelzungsprodukt oder Synkaryon nimmt in jedem der beiden konjugierenden Individuen Spindelform an (V, rechts *t*). Während der nun folgenden Vorgänge zerfällt in beiden Konjuganten der Makronucleus (*k*); seine Stücke werden resorbiert. Wie man sieht, nimmt der Makronucleus an der Befruchtung keinen Anteil, was seine Benennung als somatischen Kern rechtfertigt. Die Mikronuclei dagegen sind Geschlechtskerne, ihre Deszendenten sind es, deren Verschmelzen als das Wesentliche an der Doppelbefruchtung anzusehen ist.

Die beiden Konjuganten lösen sich voneinander (V, VI) und leben von nun an wieder getrennt weiter; jeder rekonstruiert sein Cytostom und bildet auf Grund von Kernteilungsvorgängen, die bei verschiedenen Arten recht verschieden ablaufen, kombiniert mit Körperteilungen, allmählich wieder den normalen Zustand heraus.

Damit z. B. das exkonjugierte Paramaecium caudatum aus seinem Synkaryon einen Makro- und einen Mikronucleus erhalte, wird folgender Weg eingeschlagen: Das Synkaryon teilt sich dreimal (VI—IX); vier der acht entstandenen Kerne liegen in der vorderen (*1—4*), vier in der hinteren Körperhälfte (*5—8*). Von den vier hinteren wird einer (*6 mi*) zum definitiven Mikronucleus, die anderen drei gehen zugrunde; alle vier vorderen wachsen zu chromatinreichen Makronuclei heran, die nun während zweier Körperteilungen (XI bis XIV), bei denen sich jedesmal nur der Mikronucleus teilt, auf die vier entstehenden Tochtertiere verteilt werden. Also erst die zweite Körperteilung nach der Konjugation läßt Tiere mit normalen Kernverhältnissen (XIV) entstehen. — Bei Collinia branchiarum, einem Parasiten aus dem Blute eines kleinen Süßwasserkrebses (Gammarus), strecken sich auch die Makronuclei in die Länge und wandern zur Hälfte in den anderen Konjuganten. Die beiden Teilhälften verschmelzen dann aber nach dem Austausch nicht miteinander, sondern gehen zugrunde, so wie die Makronuclei es überall tun.

Bei den peritrichen Infusorien liegen insofern modifizierte Verhältnisse vor, als die schon bei anderen Infusorien manchmal schwach angedeutete Anisogamie (ungleiche Größe der sich nach der Konjugation trennenden Konjugaten) hier in extremer Weise ausgeprägt ist (Fig. 93): Aus einem vegetativen Tier entstehen durch Teilungen vier oder acht kleine Konjuganten. Andere vegetative Tiere werden, ohne erkennbare Veränderung durchzumachen, zu den großen Konjuganten. Der Mikronukleus macht im großen Konjuganten zwei, im kleinen drei Teilungen durch, wobei in einigen

Fällen auch hier Chromosomenreduktion erwiesen wurde. Die Teilprodukte gehen zugrunde bis auf eines, welches in beiden Konjuganten die Zweiteilung in Wanderkern und stationären Kern durchmacht. Darauf verschmelzen die beiden Wanderkerne der beiden Konjuganten, die stationären Kerne gehen zugrunde. Es resultiert also nur ein Synkaryon. Auch trennen sich die beiden Konjuganten nach der Kernverschmelzung nicht, sondern bleiben dauernd miteinander vereinigt. Wir haben also eine reduzierte Doppelbefruchtung vor uns, die sich als sekundäre Anpassung an die kopulationsartige Vereinigung der Konjuganten verstehen läßt. Diese aber kann als Anpassung an die festsitzende Lebensweise der Peritrichen aufgefaßt werden.

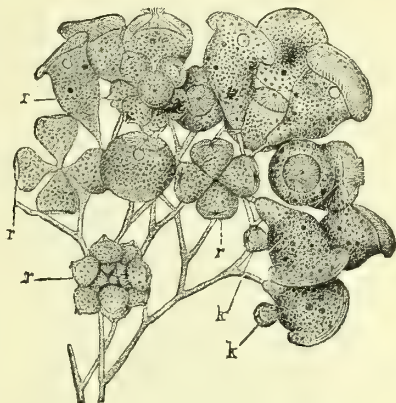


Fig. 93. Teil eines Stockes von Epistylis umbellaria. *r* Entstehung der kleinen Konjuganten durch Teilung, *k* beginnende Verschmelzung eines kleinen mit einem großen Konjuganten. Nach Greeff.

Die kosmopolitische Verbreitung der Infusorien erklärt sich aus der Fähigkeit, Cysten zu bilden, welche Schutz gegen das Austrocknen bieten. Bei ihrem geringen Gewicht kann der Wind die Cysten über weite Strecken fortführen. Wo sie geeignete Lebensbedingungen vorfinden, verlassen die Tiere die Cysten und beginnen eine neue Lebensperiode. So finden sie sich in allen möglichen, auch den kleinsten Wasseransammlungen, im Süßwasser wie im Meer. Wenige Gruppen sind zum Parasitismus übergegangen. Die im Darm des Menschen parasitierenden Balantidium- und Nyctotherusarten werden in einem gesonderten Aufsatz von Dr. Jollos behandelt; einige Parasiten von Wirbellosen sowie Opalina (Enddarm des Frosches) wurden wegen der Rückbildung der Cytostome schon oben erwähnt; die eigenartigen Parasiten des Huftiermagens sollen unten besprochen werden.

Die Ciliaten sind eine ungemein artenreiche Gruppe. Ihre Systematik stützt sich vor allem auf die Bewimperungsverhältnisse. Die Mehrzahl der Formen (Spirigera) besitzt im Umkreis des Cytostoms eine spiralig angeordnete Gruppe von Cilien resp. von Membranellen, welche sich zum Mund hin verengt und mehr oder weniger weit in das Cytostom hineinführt, die adorale Spirale.

Die Ordnungen der Ciliaten werden in folgender Weise charakterisiert:

1. Ohne adorale Spirale (Aspirigera). Sonstige Bewimperung meist allseitig gleichmäßig, seltener auf bestimmte Regionen des Körpers beschränkt. 1. Ordnung: Holotricha Stein.

1. 1) Adorale Spirale vorhanden (Spirigera) . . . . . 2.
2) Adorale Spirale links gewunden . . . . 3.
3) Körper gleichmäßig fein bewimpert.
II. Ordnung: Heterotricha Stein.

3. 3) Körper unbewimpert, oder nur wenige Reihen oder Gruppen von Wimpern vorhanden.
III. Ordnung: Oligotricha Bütschli.

3. 3, 3) Dorsoventral abgeplattet, die links gewundene Spirale auf der Bauchseite. Der Rücken trägt nur Tastborsten; auf der Bauchseite dagegen finden sich Cirren, Griffel, Borsten in charakteristischer Anordnung, selten ein gleichmäßiges Wimperkleid.
IV. Ordnung: Hypotricha Stein.

2. 2) Adorale Spirale rechts gewunden. Körper im übrigen nackt; nur vorübergehend, selten dauernd mit einem Wimperring am Hinterende. Meist auf Stielen festsitzend, die bei vielen Formen kontraktil sind (Contractilia); zum Teil mit panzerartiger, skulpturierter Cuticula.
V. Ordnung: Peritricha Stein.

I. Ordnung: **Holotricha** Stein.

Hierher werden neben einer großen Anzahl meist freilebender typischer Infusorien, die zum Teil zu den gemeinsten Vertretern unserer Süßwasserfauna gehören, auch einige parasitische Formen mit recht abweichenden Verhältnissen gerechnet, welche sich vielleicht als Bindeglieder zwischen Plasmodromen und Ciliaten auffassen lassen, indem sie in den Kernverhältnissen und dem Fehlen der Doppelbefruchtung an Plasmodromen, in der Bewimperung an Ciliaten erinnern.

Opalina ranarum Purk. & Valentin, gleichmäßig total bewimpert, besitzt zahlreiche Kerne, die alle bläschenförmig sind; eine Sonderung in Makronuclei und Mikronuclei besteht nicht. Mund fehlt. Eigentümliche Exkretionsorgane beschrieb Metcalf. Die Opalina r. parasitiert im Enddarm von Fröschen, wo sie sich das Jahr über langsam durch plasmotomische Teilungen vermehrt; es erfolgen nicht viele Kernteilungen. Zu Beginn des Frühjahrs teilen sich die

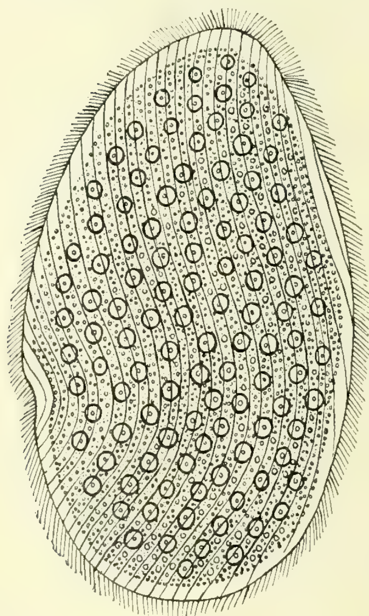


Fig. 94. Opalina ranarum, Habitusbild. Zeigt die gleichmäßige Bewimperung, die Reihenanordnung der Cilien, den bläschenförmigen gleichförmigen Bau sämtlicher Kerne. Nach Zeller.

Tiere sehr rasch, es resultieren viele kleine wenigkernige (1—6, meist 3 oder 4) Individuen (nach METCALF [1909] mit reduzierter Chromosomenzahl), die sich encystieren. Die Cysten geraten zur Fortpflanzungszeit der Frösche mit den Faeces ins Freie und werden gelegentlich von Kaulquappen gefressen. In deren Enddarm schlüpft der Keim aus, teilt sich so lange, bis einkernige Stadien (Merogameten) resultieren; diese kopulieren miteinander. Die Copula wächst zur vegetativen vielkernigen Opalina heran (NERESHEIMER 1907, METCALF 1909).

Ichthyophthirius multifiliis FOUQUET.

Sehr große (bis 800 μ Durchmesser) kugelrunde Form (Fig. 95 A), gleichmäßig bewimpert; Mund vorhanden, von einem wulstartigen

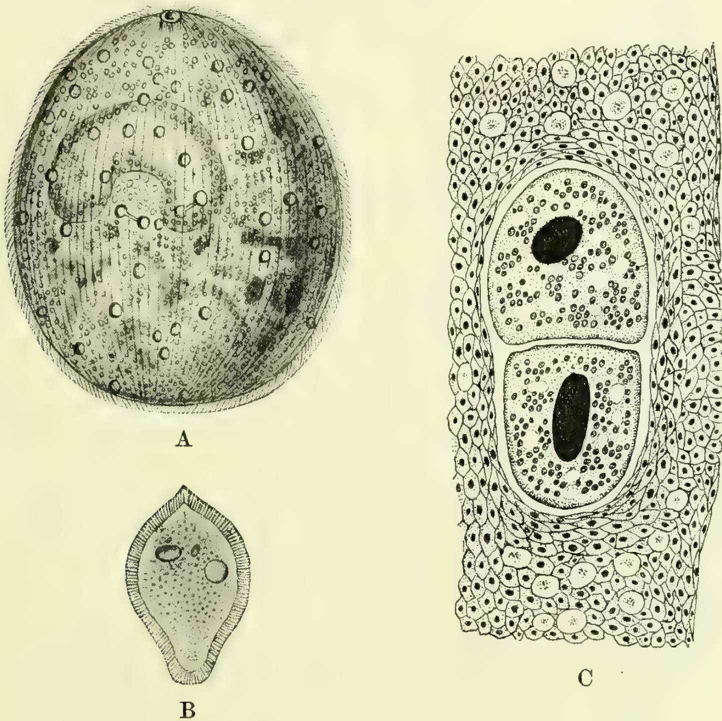


Fig. 95. Ichthyophthirius multifiliis F. A Erwachsenes Tier mit hantelförmigem Hauptkern, vielen kontraktilen Vakuolen, ohne Nebenkern. B Junges Stadium mit einer kontraktilen Vakuole, Haupt- und Nebenkern. Diese Stadien schlüpfen aus der Cyste und befallen neue Fische. C Schnitt durch die Haut eines Karpfens. Nebeneinander zwei von der Haut überwachsene Parasiten, in ihrer Mitte der schwarz angedeutete Hauptkern, peripher Granulationen. (A, B nach BÜTSCHLI, C nach DOFLEIN.)

Lippensaum umgeben. Viele kontraktile Vakuolen. Ein ansehnlicher Hauptkern von Hufeisenform; Nebenkerne fehlen dem erwachsenen Tier. Schmarotzt in der Haut von verschiedenen Süßwasserfischen; häufig sind die Infektionen so stark, daß in der Mehrzahl der Fälle der Tod eintritt. Die Parasiten befallen mit Vorliebe die Flossen und Kiemen. Sie sind mit bloßem Auge als weißliche Flecken zu erkennen.

Die Entwickelung wurde von Neresheimer (1908), Buschkiel (1910) u. a. studiert. Das erwachsene Tier wandert kurz nach dem Absterben des Fisches, oder wenn er die Infektion übersteht, etwa 14 Tage nach derselben vom Fisch ab, um sich im Wasser zu encystieren. In der Cyste macht es zahlreiche Teilungen durch. Die ersten Teilungsstadien haben nur einen Hauptkern, vom 4- bis 32-Zellenstadium ab weist jeder Sprößling auch einen Nebenkern auf, der wohl durch Abschnürung vom Hauptkern entstanden ist. Es resultieren etwa 300—500 Sprößlinge. Auf diesen jüngeren Stadien scheint eine Autogamie stattzufinden (wahrscheinlich Teilung des Mikronucleus in 4 Kerne, deren zwei verschmelzen, während zwei degenerieren) [?]. Die freigewordenen Sprößlinge verlieren früher oder später ihren Nebenkern, wahrscheinlich indem er in den Hauptkern einwandert. Die jungen Stadien verlassen die Cyste und befallen, meist in großen Mengen, neue Fische, in deren Epithel sie sich einbohren. Teilungen scheinen nur auf, nicht in der Haut stattfinden zu können. In der Haut wachsen sie zu den oben beschriebenen großen Stadien heran, von denen die Beschreibung ausging. — Besonders in Zuchten von Jungfischen können die Parasiten erheblichen Schaden anrichten.

Als einziges Beispiel der typischen holotrichen, freilebenden Formen sei das

Paramaecium caudatum Ehrbg. (Fig. 96) erwähnt, eine überall in etwas faulendem Süßwasser außerordentlich gemeine Form. Allseitig gleichmäßig bewimpert. Ein Hauptkern und ein Nebenkern,

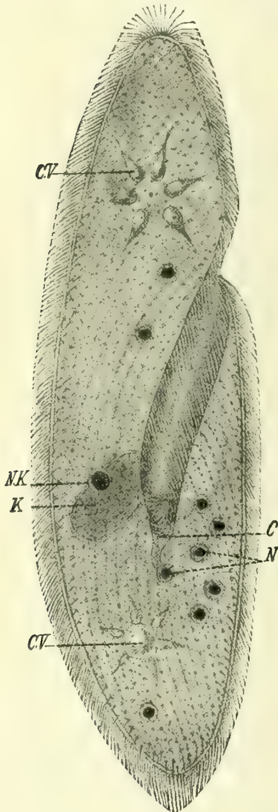


Fig. 96. Paramaecium caudatum Ehrbg. *K* Hauptkern, *NK* Nebenkern, *C* Schlund, *N* Nahrungsvakuolen, *CV* kontraktile Vakuolen; die Trichocysten sind nicht dargestellt. Deutliche Reihenanordnung der Cilien. Nach Doflein.

welcher meist in einer Nische des Hauptkernes liegt. Zwei kontraktile Vakuolen mit mehreren rosettenförmig angeordneten zuführenden Kanälen. Trichocysten. Ueber die Konjugation auf S. 136 bis 138, Fig. 92).

II. Ordnung: **Heterotricha** Stein.

Stentor coeruleus Ehrbg., kelchglasförmige, bis 1 mm lange, außerordentlich kontraktile Form mit bläulichem Pigment; vermag sich vorübergehend mit dem stielartig verlängerten Hinterende festzusetzen. Zieht sich bei Reizung blitzschnell kugelig zusammen. Allseitig gleichmäßig bewimpert; um das Peristom (das ist die Fläche, welche der Oeffnung des Kelchglases entspricht) die aus

hintereinander gestellten Membranellen bestehende, linksgewundene adorale Spirale, welche sich in das Cytostom hineinwindet; dieses führt von einer peripheren Stelle des Peristoms aus in die Tiefe. Kontraktile Vakuole mit zuleitenden Kanälen. Hauptkern rosenkranzförmig. Neben den verdickten Stellen desselben auf beiden Seiten alternierend die Nebenkerne. Gemein im Süßwasser. Eine andere Art (St. polymorphus = viridis) mit symbiotischen Zooxanthellen. Bei St. roeselii fehlen die Einschnürungen am Hauptkern; derselbe ist langgestreckt wurstförmig.

Nyctotherus faba SCHAUDINN, N. giganteus P. KRAUSE im Darm des Menschen, andere Nyctotherusarten in Batrachiern, Blatta (Küchenschabe), Fischen.

Balantidium coli im Schwein und im Menschen, B. minutum SCHAUDINN im Menschen. — Ueber die genannten parasitischen Formen orientiert ein Spezialaufsatz von Dr. JOLLOS.

III. Ordnung: **Oligotricha** BÜTSCHLI.

Hierher gehören neben freilebenden Formen die sehr eigentümlichen Eingeweideparasiten von Huftieren. Sie bewohnen den Pansen und Netzmagen von Wiederkäuern und den Blinddarm von Equiden, ernähren sich von pflanzlichen Nahrungsbestandteilen des Wirtes, Bakterien etc. und speichern Paraglykogen in ihrem Körper. Sie fügen dem Wirtstier keinerlei Schaden zu, obwohl sie in ungeheuren Mengen aufzutreten pflegen. Die Parasiten sterben, wenn sie in die hinteren Magenteile geraten. Die Infektion geschieht wahrscheinlich durch Cysten, welche den gefressenen Pflanzen anhaften; merkwürdig ist es freilich, daß man die Nahrung sehr lange kochen muß, um eine Infektion zu verhindern.

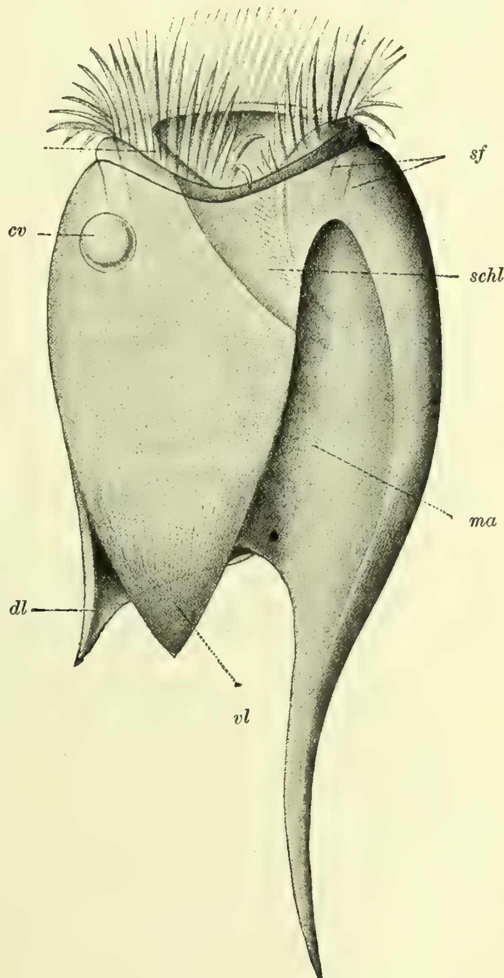


Fig. 97. Entodinium caudatum. *schl* Schlund, *sf* Spiralfalte, *ma* muschelförmige Aushöhlung, *cv* kontraktile Vakuole, *dl*, *vl* dorsaler und ventraler Lappen. Nach SCHUBERG.

In Fig. 97 ist Entodinium caudatum aus dem Wiederkäuerpansen dargestellt. Die Abwesenheit von Cilien auf dem ungestreiften

Körper, die linksgewundene, fast kreisförmig geschlossene adorale Spirale, das Cytostom, die kontraktile Vakuole, der Schwanzstachel, welcher eine gewisse Beweglichkeit besitzen und als Steuer dienen soll, sind in der Figur deutlich zu erkennen. Das Peristom kann eingezogen werden. Der Hauptkern ist bohnenförmig, der Nebenkern liegt ihm dicht an. Man findet im Endoplasma der Tiere die zur Nahrung dienenden Pflanzenbestandteile. Aehnliche Formen: E. bursa Stein, E. dentatum Stein, E. minimum Schuberg etc. — Diplodinium Schuberg mit 2 Kränzen von Membranellen; der zweite hinter der adoralen Spirale.

Ophryoscolex caudatus Eberlein, mit einem harten Panzer bekleidet, am Hinterende lange und kürzere Stacheln führend. Hauptkern wurstförmig, groß, ein Nebenkern. Mehrere kontraktile Vakuolen. Körper ebenfalls nackt; zu der adoralen Spirale gesellt sich eine weitere, dahinter gelegene, nahezu konzentrisch verlaufende Membranellenreihe. Pansen, besonders von Schafen. O. inermis Stein u. a.

Cycloposthium bipalmatum Fiorentini. Eine adorale Spirale; am Hinterende zwei rutenartige Organe (Caudalia), welche ebenfalls der Bewegung dienen. Starre Hülle. Besitzt ebenfalls kontraktile Vakuolen. Hauptkern hakenförmig, Nebenkern in einer Nische etwa in der Mitte des Hauptkernes. Peristom rückziehbar. Coecum des Pferdes.

IV. Ordnung: **Hypotricha** Stein.

Dorsoventral abgeplattete Formen, welche die adorale Spirale und das Cytostom nicht endständig, wie viele Oligo- und Peritrichen, sondern bauchständig führen. Dorsal nur wenig zahlreiche Tastborsten; ventral die sog. Cirren oder Griffel, die zur Fortbewegung auf der Unterlage, Springen oder Hüpfen, hebelartig verwendet werden.

Stylonychia mytilus Ehrbg. (Fig. 98). Freilebend in Süßwasser. Sehr gemein. Hauptkern wie eine Hantel mit sehr langem

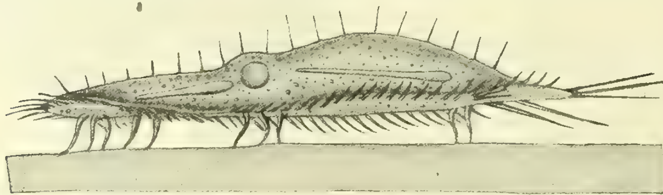


Fig. 98. Stylonychia mytilus, auf einer Unterlage kriechend; dorsal Tastborsten, ventral die kräftigen Cirren. Nach Bütschli.

dünnen Stiel geformt, die beiden Hantelkugeln selbst wieder einmal untergeteilt. Neben den Hauptkernhälften liegen die Nebenkerne.

V. Ordnung: **Peritricha** Stein.

Meist festsitzende Formen mit rechtsgewundener adoraler Spirale, sonst nackt; wenn sich gestielte Formen von ihren Stielen lösen und frei herumschwimmen, bilden sie am Hinterende einen zweiten Wimperkranz aus; gewisse dauernd freilebende Formen haben diesen

Wimperkranz permanent. Koloniebildung häufig. Wenige Ektokommensalen auf wirbellosen Wassertieren, so die Trichodina pediculus, wie ein nach innen zu gewölbter Serviettenring gestaltet. Zwei Wimperkränze, welche den beiden freien Rändern des Ringes aufsitzen; mit einem derselben ruhen sie auf der Körperoberfläche von Hydraarten und bewegen sich dort seitlich hin und her.

Cyclochaeta domerguei Jackson ist ein der Trichodina verwandter Ektoparasit von Fischen; er besitzt über dem hinteren Wimperkranz einen Kranz von Cirren. Hauptkern band- oder wurstförmig; ein Nebenkern. Auf der Haut, besonders auf den Kiemen von Süßwasserfischen; gelegentlich dringen die Tiere in die Harnblasen ein. Ansammlungen zahlreicher Parasiten rufen Zellwucherungen, resp. Schleimabsonderung seitens des unter ihnen liegenden Wirtsgewebes hervor. Junge Fische können an starken Infektionen zugrunde gehen.

Von den nichtparasitischen Formen, welche zumeist einzeln oder in Kolonien vereinigt, auf starren (Epistylis, vgl. Fig. 93) oder kontraktilen Stielen festsitzen, sei nur eine Form erwähnt, nämlich

Carchesium polypinum Ehrbg., dessen anisogame Konjugation wir auf S. 138/139, kennen lernten. Die Einzelindividuen sitzen auf dichotomisch verästelten Stielen, in welchen der sog. Stielmuskel liegt, ein von Plasma umgebenes Bündel elastischer Fibrillen. Wird ein Individuum gereizt, so legt sich der Stiel ruckartig spiralig zusammen, etwa in der Art, wie wenn man eine sehr stark ausgezogene Spiralfeder plötzlich an der einen Seite losläßt. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei der Reizung eines Individuums der ganze Stock mit größerer oder geringerer Energie die Stiele kontrahiert. Auch der weinglasähnlich gestaltete Körper kann kugelrund zusammengezogen werden. Das Peristom, welches wie bei Stentor u. a. endständig ist, entsprechend der Oeffnung des Weinglases, kann eingezogen werden und wird dann allseitig von einem ringförmigen Wulst, welcher in einiger Entfernung von der Peripherie die rechtsgewundene adorale Spirale trägt, überdeckt, so daß die Elemente der Spirale geschützt und mehr oder weniger unsichtbar werden. Kontraktile Vakuole; ein hufeisenförmiger Hauptkern; innen in dessen unterem Winkel liegt der Nebenkern. Unter Umständen, z. B. bei starker Reizung löst sich das Tier vom Stiel ab, bildet in kurzer Zeit einen hinteren Wimperkranz aus und schwimmt lebhaft umher.

Epistylis umbellaria vgl. Fig. 93, S. 139.

II. Klasse: Suctoria Bütschli.

Die Suctorien (Acineten, Sauginfusorien) besitzen nur im jugendlichen Zustand der Schwärmer Cilien, welche meist nach dem peritrichen, in anderen Fällen vielleicht nach dem hypotrichen oder holotrichen Typus angeordnet sind. Die ausgewachsenen Suctorien sind cilienfrei. Sie entbehren der freien Beweglichkeit und sitzen, meist vermittelst eines Stieles, irgendwelchen Unterlagen auf. Das hervorstechendste Merkmal der Suctorien sind die sog. Tentakeln, meist gerade gestreckte, dünne, relativ lange, von einem Kanal durchbohrte Gebilde, die zuweilen am distalen Ende geknöpft sind. Der Kanal dringt bis zu verschiedener Tiefe in den Körper

ein. Die Tentakel können eine Differenzierung in Greiftentakel etc. und Saugröhrchen aufweisen; meistens sind sie alle als Saugröhrchen zu bezeichnen und dienen der Nahrungsaufnahme. Kleinere Infusorien etc. bleiben an den Tentakeln hängen und werden ausgesaugt; man sieht das Entoplasma des gefangenen Tieres durch die Saugröhre in das Innere der Suctorie strömen; manche Formen scheinen das Beutetier zu vergiften. — Die Körpergestalt der Suctorien ist recht verschieden. Das Tier ist von einer Pellicula umkleidet, Ektoplasma und Entoplasma sind unterscheidbar. Kontraktile Vakuolen. Der Hauptkern findet sich stets in der Einzahl, ist dicht strukturiert und bandförmig, hufeisenförmig, verzweigt oder hirschgeweihförmig, letzteres besonders bei äußerer Knospung. Mikronuclei wurden noch nicht bei allen Formen nachgewiesen. Die Fortpflanzung geschieht in wenigen Fällen durch Zweiteilung in gleiche oder ungleiche Hälften, meistens durch Knospung. Die äußere Knospung ist in Fig. 99 dargestellt. Der Hauptkern sendet

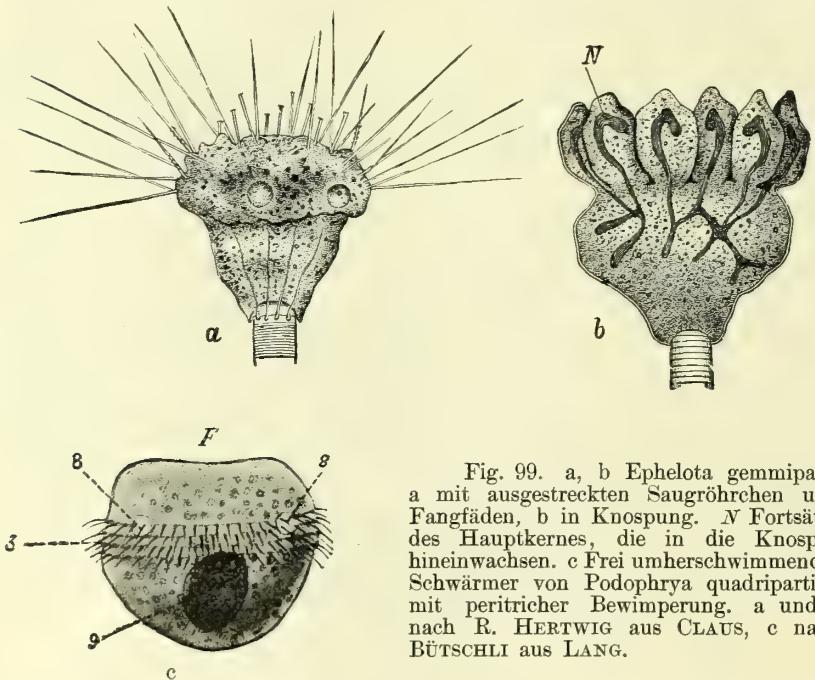


Fig. 99. a, b Ephelota gemmipara, a mit ausgestreckten Saugröhrchen und Fangfäden, b in Knospung. *N* Fortsätze des Hauptkernes, die in die Knospen hineinwachsen. c Frei umherschwimmender Schwärmer von Podophrya quadripartita, mit peritricher Bewimperung. a und b nach R. HERTWIG aus CLAUS, c nach BÜTSCHLI aus LANG.

Fortsätze nach oben, das Plasma zerklüftet sich in der apikalen Region und die Fortsätze wachsen in die getrennten Plasmapartien hinein. Die Knospen entwickeln sich zu den oben beschriebenen Schwärmern. Diese setzen sich nach längerem freien Herumschwimmen fest und differenzieren sich zur neuen Suctorie. Bei der inneren Knospung resp. Teilung kann man sich den knospenden Bereich des Tieres durch Einstülpung ins Innere verlagert denken. Eine Konjugation wurde bei zahlreichen Formen beobachtet. Manche Arten vermögen Ruhecysten zu bilden. — Im Süßwasser, hauptsächlich aber im Meer lebend.

Ephelota gemmipara HERTWIG vgl. Fig. 99.

Sphaerophrya pusilla CH. & L., schmarotzt in Infusorien, z. B. in Paramäcien; Vermehrung im Innern des Wirtstieres (sog. Bruthöhle) durch Zweiteilung, später durch einfache Knospung. Die Schwärmer suchen neue Wirtstiere auf.

Neuerdings werden gewisse Zelleinschlüsse, welche bei Vaccine, Trachom, Lyssa, Molluscum contagiosum, Geflügelpocken u. a. auftreten, unter dem Namen Chlamydozoa im Anschluß an die Protozoen behandelt. Da bisher keine Anhaltspunkte vorliegen, welche die Protozoennatur der Chlamydozoen wahrscheinlich machten, sollen sie hier nicht berücksichtigt werden.

Literatur.

Es ist selbstverständlich, daß dieses Verzeichnis im allgemeinen nur zur ersten Orientierung bestimmt sein kann. Ausführlichere Zusammenstellungen der gesamten Protozoenliteratur finden sich in den zitierten Lehr- und Handbüchern, besonders in DOFLEINS Lehrbuch der Protozoenkunde, 3. Aufl., 1911, welchem Werke die meisten hier gegebenen Nachweise entnommen sind; die neu erscheinende Literatur wird fortlaufend im Centralblatt für Bakteriologie zitiert. Auch sei auf PROWAZEKS soeben erscheinendes Handbuch verwiesen. — Hier sind neben Arbeiten, welche der spezielleren Darstellung irgend eines Vorganges zugrunde liegen, oder deren Autoren im Text genannt wurden, nur solche Arbeiten zitiert, die wegen ihres Inhaltes oder ihrer ausführlichen Literaturangaben zur eingehenden Orientierung geeignet erscheinen. — Es wurde gänzlich davon abgesehen, auch nur einigermaßen ausführliche Nachweise für diejenigen Gruppen zu geben, die in Spezialaufsätzen behandelt werden (parasitische Darmflagellaten, Trypanosomen, Leishmanien, Amöben, gewisse Coccidien, Plasmodien, Babesien, gewisse parasitische Infusorien).

I. Lehr- und Handbücher.

BLOCHMANN, F., Die mikroskopische Tierwelt des Süßwassers. Abt. I, Protozoa. 2. Aufl., Hamburg 1895.

BLOCHMANN & KIRCHNER, Die mikroskopische Tier- und Pflanzenwelt des Süßwassers. 1. Teil, Die Tierwelt, 2. Aufl., 1895.

BRAUN, M., Die tierischen Parasiten des Menschen. 4. Aufl., Würzburg 1908.

BÜTSCHLI, O., Protozoen. In BRONN, Klassen und Ordnungen des Tierreichs, Bd. 1, 1—3 Abt., 1880—1889.

CALKINS, G. N., The Protozoa. New York, Mac Millan Co., 1901.

DELAGE, Y., & HÉROUARD, E., Traité de Zoologie concrète. T. 1, La cellule et les Protozoaires, 1896.

DOFLEIN, F., Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. 1. Aufl., Jena 1901.

— Lehrbuch der Protozoenkunde. Eine Darstellung der Naturgeschichte der Protozoen mit besonderer Berücksichtigung der parasitischen und pathogenen Formen. 3. Aufl., Jena 1911.

DOFLEIN, F., & PROWAZEK, S., Die pathogenen Protozoen. In KOLLE & WASSERMANN, Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen, 1. Aufl., Bd. 1, 1903.

v. FÜRTH, O., Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere. Jena 1903.

GURWITSCH, A., Morphologie und Biologie der Zelle. Jena 1904.

HARTMANN, M., Protozoologie. II. Teil von KISSKALT & HARTMANN, Praktikum der Bakteriologie und Protozoologie. Jena, G. Fischer, 1910.

HERTWIG, R., Lehrbuch der Zoologie, 9. Aufl., 1909.

HOFER, B., Handbuch der Fischkrankheiten. Stuttgart, Nägele, 1904.

LANG, A., Lehrbuch der vergleichenden Anatomie der wirbellosen Tiere. 2. Aufl., Bd. 1, Abt. 1, 1901.

LEUCKART, R., Die Parasiten des Menschen. 2. Aufl. (zuendegeführt von G. BRANDES), Leipzig und Heidelberg, 1886—1901.

Mense, Handbuch der Tropenkrankheiten.
Pfeffer, W., Pflanzenphysiologie. 2. Aufl., Leipzig 1900—1904.
v. Prowazek, S., Handbuch der pathogenen Protozoen. Leipzig, Ambrosius Barth. Bis jetzt sind drei Lieferungen erschienen. 1911.

II. Allgemeines.

Barrat, J. O. W., Die Kohlensäureproduktion von Paramaecium aurelia. Zeitschrift f. allgem. Phys., Bd. 5, 66, 1905.
Boveri, Th, Zellenstudien VI. Jen. Zeitschr. Natw., Bd. 43, 1—292, 1907.
Bütschli, O., Studien über mikroskopische Schäume und Protoplasma. Leipzig 1892.
— Meine Ansichten über die Struktur des Plasmas und einige ihrer Gegner. Arch. f. Entwickelungsmechanik, Bd. 11, 499, 1901.
— Ueber den Bau der Bakterien und verwandter Organismen. Leipzig 1890.
— Weitere Ausführungen über den Bau der Cyanophyceen und Bakterien. Leipzig 1896.
— Bemerkungen über Cyanophyceen und Bakteriaceen. Arch. f. Protistenk., Bd. 1, 41, 1902.
— Beiträge zur Kenntnis des Paramylons. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 7, 197, 1906.
Calkins, G., The protozoan Nucleus. Arch. f. Protistenk., Bd. 2, 213, 1903.
Celakowsky, L., Ueber die Aufnahme lebender und toter verdaulicher Körper in die Plasmodien der Myxomyceten. Flora, Bd. 76, Ergbd., 182, 1892.
Dobell, C. C., Contributions to the Cytology of the Bacteria. The Quart. journ. of Micr. Sc., Vol. 56, 396, 1911.
— On Cristispira veneris n. sp. and the affinities and classification of Spirochaets. Ibid., Vol. 56, 507—540, 1911.
Doflein, F., Das System der Protozoen. Arch. f. Protistenk., Bd. 1, 169, 1902.
Goldschmidt, R., Die Chromidien der Protozoen. Arch. f. Protistenk., Bd. 5, 126, 1904.
— Der Chromidialapparat lebhaft funktionierender Gewebszellen. Zool. Jahrb., Abt. f. Anat., Bd. 21, 49, 1904.
Goldschmidt, R., & Popoff, M., Die Karyokinese der Protozoen und der Chromidialapparat der Protozoen- und Metazoenzelle. Arch. f. Protistenk., Bd. 8, 322, 1907.
Gruber, A., Ueber künstliche Teilung der Infusorien. Biol. Centralbl., Bd. 4, 137, 1884/5.
Gurwitsch, A., Morphologie und Biologie der Zelle. Jena 1904.
Haeckel, E., Monographie der Moneren. Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss., Bd. 4, 1868.
Hartmann, M., Das System der Protozoen. Arch. f. Protistenk., Bd. 10, 139, 1907.
— Autogamie bei den Protozoen und ihre Bedeutung für das Befruchtungsproblem. Arch. f. Protistenk., Bd. 15, H. 2, 1909 (auch separat bei Fischer, Jena 1909).
— Polyenergide Kerne. Studien über multiple Kernteilungen und generative Chromidien bei Protozoen. Biolog. Centralbl., Bd. 29, 481, 1909.
— Die Konstitution der Protistenkerne und ihre Bedeutung für die Zellenlehre. Jena, G. Fischer, 1911.
Hartmann, M., & Jollos, V., Die Flagellatenordnung „Binucleata". Phylogenetische Entwickelung und systematische Einteilung der Blutprotozoen. Arch. f. Protistenk., Bd. 19, Nr. 1, 1910.
Hartmann, M., & Prowazek, S. v., Blepharoplast, Caryosom und Centrosom. Arch. f. Protistenk., Bd. 10, 306, 1907.
Hertwig, R., Ueber Centrosom und Centralspindel. Sitzungsber. Ges. Morph. u. Physiol. München, 1895, S. 41.
— Ueber Encystierung und Kernvermehrung bei Arcella vulgaris. Festschrift f. C. v. Kupffer, Jena 1899, S. 367.
— Ueber Kernteilung, Richtungskörperbildung und Befruchtung von Actinosphaerium Eichhorni. Abhandl. der phys.-math. Klasse d. Kais. Akad. d. Wiss. München, Bd. 19, 633, 1899.
— Mit welchem Recht unterscheidet man geschlechtliche und ungeschlechtliche Fortpflanzung? Sitzungsber. Ges. Morph. u. Phys. München, 1899, H. 2.

Hertwig, R., Die Protozoen und die Zelltheorie. Arch. f. Protistenk., Bd. 1, S. 1, 1902.
— Ueber Wesen und Bedeutung der Befruchtung. Sitzungsber. Kgl. Bayer. Akad. d. Wiss., Bd. 32, H. 1, 1902.
— Ueber das Wechselverhältnis von Kern und Protoplasma. Sitzungsber. Ges. Morph. u. Phys., München, 4. Nov. 1902, 19. Mai 1903.
— Ueber Korrelation von Kern- und Zellgröße und ihre Bedeutung für die geschlechtliche Differenzierung und die Teilung der Zelle. Biol. Zentralbl., Bd. 23, S. 49—62, 108—119, 1903.
— Ueber physiologische Degeneration bei Aktinosphaerium Eichhorni. Festschr. f. E. Haeckel, Jena 1904, S. 303.
— Ueber neue Probleme der Zellenlehre. Arch. f. Zellf., Bd. 1, 1—32, 1908.
— Ueber den derzeitigen Stand des Sexualitätsproblems nebst eigenen Untersuchungen. Biol. Centralbl., Bd. 32, H. 1—3, 1912.
Jennings, H., Heredity, variation and evolution in Protozoa. I. Journ. exp. Zool., Vol. 5, 577, 1908. II. Proc. Amer. philos. soc., Vol. 47, 393, 1908.
Kanitz, A., Der Einfluß der Temperatur auf die pulsierenden Vakuolen der Infusorien und die Abhängigkeit biologischer Vorgänge von der Temperatur überhaupt. Biol. Centralbl., Bd. 27, S. 11, 1907.
Krukenberg, C. Fr. W., Ueber ein peptisches Enzym im Plasmodium der Myxomyceten und im Eidotter vom Huhne. Unters. phys. Inst. Heidelberg, Bd. 2, 273, 1882.
Mesnil, F., Chromidies et questions connexes. Bull. Inst. Pasteur, T. 3, 1905.
Mouton, M. H., Sur les diastases intracellulaires des Amibes. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 53, 801, 1901.
Nirenstein, E., Beiträge zur Ernährungsphysiologie der Protisten. Zeitschr. f. allg. Phys., Bd. 5, 435, 1905.
Peter, K., Ueber den Grad der Beschleunigung tierischer Entwickelung durch erhöhte Temperatur. Arch. Entw. Mech., Bd. 20, 130, 1905.
Popoff, M., Depression der Protistenzelle und der Geschlechtszellen der Metazoen. Arch. f. Protistenk., Suppl. 1, 1907.
— Experimentelle Zellstudien I—III. Arch. f. Zellf., Bd. 1, S. 246—379, 1908; Bd. 3, S. 125—180, 1909; Bd. 4, S. 1—42, 1909.
Pfeffer, W., Ueber chemotaktische Bewegungen von Bakterien, Flagellaten und Volvocineen. Unters. bot. Inst. Tübingen, Bd. 2, 582, 1888.
Quincke, G., Ueber periodische Ausbreitung von Flüssigkeiten und dadurch hervorgerufene Bewegungserscheinungen. Sitzungsber. Akad. Wiss. Berlin, Bd. 34, 791, 1888.
Rhumbler, L., Verschmelzungen bei Rhizopoden. Biol. Centralbl., 1898.
— Physikalische Analyse von Lebenserscheinungen der Zelle I. Arch. f. Entwickel.-Mech., Bd. 7, 103, 1898.
— Allgemeine Zellmechanik. Merkel-Bonnets Ergeb. 1899.
— Der Aggregatzustand und die physikalischen Besonderheiten des lebenden Zellinhalts. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 1, 279, 1902; Bd. 2, 183, 1902.
— Die verschiedenartigen Nahrungsaufnahmen bei Amöben als Folge verschiedener Kolloidalzustände ihrer Oberflächen. Arch. f. Entwickel.-Mech., Bd. 30, 194—223, 1910.
Schaudinn, F., Untersuchungen über den Generationswechsel von Trichosphaerium Sieboldi. Abh. Kgl. Pr. Akad. Wiss., Berlin 1899, Anhang S. 1.
— Ueber den Einfluß von Röntgenstrahlen auf Protozoen. Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 77, 29, 1899.
— Untersuchungen über den Generationswechsel bei Coccidien. Zool. Jahrb., Anat., Bd. 13, 197, 1900.
— Studien über krankheitserregende Protozoen. II. Plasmodium vivax etc. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte Berlin, Bd. 19, 169, 1902.
— Beiträge zur Kenntnis der Bakterien und verwandter Organismen. I. Bacillus Bütschlii. Arch. f. Protistenk., Bd. 1, 305, 1902.
— Untersuchungen über die Fortpflanzung einiger Rhizopoden. (Vorl. Mitt.) Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 19, 547, 1903.
— Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochäte. (Vorl. Mitt.) Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 20, 387, 1904.
— Neuere Forschungen über die Befruchtung bei Protozoen. Verh. d. Deutsch. Zool. Ges. Breslau, 1905, S. 16.
Ulehla, V., Ultramikroskopische Studien über Geißelbewegung. Biol. Centralbl., Bd. 31, S. 645, 657, 689, 721, 1911.
Verworn, M., Psychophysiologische Protistenstudien. Jena 1890.

Verworn, M., Die Bewegung der lebendigen Substanz. Jena **1892**.
— Die polare Erregung der Protisten durch den galvanischen Strom. Arch. f. d. ges. Pysiol., Bd. 46, 281, **1890**; Bd. 65, 47, **1897**.
Wallengren, H., Zur Kenntnis der Galvanotaxis. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 2, 341, **1902**; Bd. 2, 516, **1903**; Bd. 3, 22, **1903**.
Weismann, A., Ueber Leben und Tod (1864). Aufsätze über Vererbung. Jena **1892**.
Zuelzer, M., Ueber Spirochaete plicatilis Ehrbg. und deren Verwandtschaftsbeziehungen. Arch. f. Protistenk., Bd. 24, 1, **1911**.

III. Technik der Protozoenuntersuchung.

Doflein, Lehrbuch der Protozoenkunde, 3. Aufl., **1911**, S. 327—341.
Hartmann, M., & Kisskalt, K., Praktikum der Bakteriologie und Protozoologie. 2. Aufl. Jena **1910**.
Küster, E., Anleitung zur Kultur der Mikroorganismen. Leipzig und Berlin **1907**.
Prowazek, S., Taschenbuch der mikroskopischen Technik der Protistenuntersuchung. 2. Aufl. Leipzig **1909**.

IV. Einzelne Gruppen von Protozoen.

Mastigophora.

Alexeieff, A., Sur la division de Hexamitus intestinalis Dujardin. Compt. rend. de la soc. Biol. Paris, T. 65, 403, **1908**.
— Les flagellés parasites des batraciens indigènes. Compt. rend. soc. Biol., T. 67, 199, Paris **1909**.
— Un nouveau Trichomonas à quatre flagelles antérieurs. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 67, 713, **1909**.
— Un nouveau Trichomonas à quatre flagelles antérieurs (T. Prowazeki n. sp.). Compt. rend. soc. Biol., Paris, T. 67, 712—714, **1909**.
— Sur la morphologie et le division de Bodo caudatus (Duj.) Stein. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 70, 130, **1911**.
— Sur la nature des formations dites „Kystes de Trichomonas intestinalis“. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 71, 296, **1911**.
Baldrey, F. S. H., Versuche und Beobachtungen über die Entwickelung von Trypanosoma lewisi in der Rattenlaus Haematopinus spinulosus. Arch. f. Protistenk., Bd. 15, 326—333, **1909**.
Beck, M., Kleine, F., Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Schlafkrankheit im Jahre 1906/07 nach Ostafrika entsandten Kommission. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 31, H. 1, S. 1, **1909**.
Bensen, W., Bau und Arten der Gattung Lamblia. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 61, 109, **1908**.
— Die Darmprotozoen des Menschen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**, S. 661.
— Untersuchungen über Trichomonas intestinalis und vaginalis des Menschen. Arch. f. Protistenk., Bd. 18, 116, **1910**.
Berliner, E., Flagellatenstudien. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 15, Heft 3, S. 297—326, **1909**.
Blochmann, F., Ueber die Kernteilung bei Euglena. Biol. Centralbl., Bd. 14, 194, **1894**.
Blochmann, F., Die mikroskopische Tierwelt des Süßwassers. 1. Abt., 2. Aufl. Hamburg **1895**.
Bohne & Prowazek, Zur Frage der Flagellatendysenterie. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 12, S. 1, **1908**.
Borgert, A., Kern- und Zellteilung bei marinen Ceratium-Arten. Arch. f. Protistenk., Bd. 20, S. 1, **1910**.
Bütschli, O., Beiträge zur Kenntnis der Flagellaten und einiger verwandter Organismen. Zeitschr. f. wissensch. Zool., Bd. 30, 205—281, **1878**.
— Mastigophora. Bronns Klassen u. Ordnungen des Tierreichs, Bd. 1, 2. Abt., 1883/87.
Carini, Stades endoglobulaires des trypanosomes. Ann. Inst. Pasteur, Vol. 24, 143, 1910.
Castellani, Aldo & Chalmers, A. S., Note on an intestinal flagellate in man. Philippine Journal of Science. R. medical Sci., Vol. 5, 197, **1910**.

CHAGAS, C., Ueber eine neue Trypanosomiasis des Menschen (Schizotrypanum Cruzi) etc. Mem. Ist. Osw. Cruz., T. 1, 159, Fasc. 2, Rio de Janeiro **1909**.

CHATTON, E., Les Blastodinides, ordre nouveau de Dinoflagellés parasites. Compt. rend. Acad. Sc. Paris, T. 143, 981, **1906**.

— Nouvel aperçu sur les Blastodinides (Apodinium mycetoides n. g. n. sp.). Ibid., T. 144, 238, **1907**.

— Paradinium Poucheti, flagellé parasite d'Acartia Clausi. Compt. rend. soc. Biol., T. 69, 341, **1910**.

— Sur l'existence de Dinoflagellés parasites coelomiques. Les Syndinium chez les Copépodes pélagiques. Compt. rend. Acad. Sc. Paris, T. 151, 654, **1910**.

DANGEARD, P. A., Recherches sur les Eugléniens. Le Botaniste, **1901**, p. 97.

DALLINGER & DAYSDALE, Researches on the life history of a Cercomonad. Monthly Micr. Journ., Vol. 10, **1873**.

DANILEWSKY, B., La parasitologie comparée du sang. I. Nouvelles recherches sur les parasites du sang des oiseaux. Kharkoff, **1889**.

DOBELL, C. C., The structure and life-history of Copromonas subtilis n. gen. n. spec., a contribution to our knowledge of the Flagellata. Quart. Journ. Micr. Sc. (2), Vol. 52, 75—120, **1908**.

— On the intestinal protozoan parasites of frogs and toads. Proc. Cambridge Philos. Soc., Vol. 14, 428, **1908**.

— Researches on the intestinal Protozoa of frogs and toads. Quart. Journ. Micr. Sc., Part 2, Vol. 53, 201—277, **1909**.

DOFLEIN, F., Zell- und Protoplasmastudien. 1. Heft: Zur Morphologie und Physiologie der Kern- und Zellteilung. Nach Untersuchungen an Noctiluca und anderen Organismen. Jena **1900** (auch Zool. Jahrb., Anat., Bd. 14, S. 1.

FLU, P. C., Ueber die Flagellaten im Darm von Melophagus ovinus. Arch. Protk., Bd. 12, 147, 1908.

FRENZEL, J., Untersuchungen über die mikroskopische Fauna Argentiniens. 1. Die Protozoen. Bibl. Zoologica, Heft 12, **1892**.

FRIEDRICHS, L., Ueber Bau und Naturgeschichte des Trypanoplasma helicis Leidy. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 14, H. 3, **1909**.

GOLDSCHMIDT, R., Lebensgeschichte der Mastigamöben Mastigella vitrea und Mastigina setosa. Arch. f. Protistenkunde, Suppl.-Bd. 1, 83, **1906**.

GONDER, R., Lamblia sanguinis n. sp. Arch. f. Protistenk., Bd. 21, 209, **1910**.

GOROSCHANKIN, Beiträge zur Morphologie und Systematik der Chlamydomonaden. I. Chlamydomonas Braunii. Bull. Soc. Imp. des Naturalistes de Moscou. **1890**, p. 101.

— II. Chlamydomonas Reinhardi Dang. und seine Verwandten. Ibid., **1891**, S. 1.

GRASSI & FOA, Ricerche sulla ripoduzione dei flagellati. 1. Processo di divisione delle Joenie e forme affini. Rendic. R. Acad. Lincei, Vol. 13, 241, Ser. 5a, 2° sem.

GUASTALLA, Flagellaten im menschlichen Darme. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 45.

HARTMANN, M., Notiz über eine weitere Art der Schizogonie bei Schizotrypanum Cruzi (Chagas). Arch. f. Protistenk., Bd. 20, 361.

— Untersuchungen über Bau und Entwickelung der Trichonymphiden. Festschr. zum 60. Geburtstage RICH. HERTWIGS, Bd. 1, 351, Jena **1910**.

HARTMANN, M., & CHAGAS, Flagellatenstudien. Mem. Ist. Osw. Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 2, p. 64, Fasc. 1, **1910**.

HARTMANN, M., & JOLLOS, V., Die Flagellatenordnung „Binucleata". Arch. f. Protistenk., Bd. 19, 81—107, **1910**.

HESSE, ED., Trypanoplasma vaginalis n. sp., parasite du vagin de la sangsue. Compt. rend. Acad. Sc. Paris, T. 151, 504—505, **1910**.

HOFER, Handbuch der Fischkrankheiten. Stuttgart, Nägele, **1904**.

HÖHNEL, Ueber Trypanosoma congolense. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, 108, Beih. 3.

JANICKI, C., Contribuzione alla conoscenza di alcuni protozoi parassiti della Periplaneta orientalis. Rend. R. Acc. Lincei, Vol. 17, 140, Ser. 5a, 2° sem., fasc. 3°.

— Untersuchungen an parasitischen Flagellaten. 1. Teil. Lophomonas blattarum Stein, L. striata Bütschli. Zeitschr. wiss. Zool., Bd. 95, 243—315, **1910**.

— Zur Kenntnis des Parabasalapparates bei parasitischen Flagellaten. Biol. Centralbl., Bd. 31, H. 19, **1911**.

JOLLOS, V., Dinoflagellatenstudien. Arch. f. Protistenk., Bd. 19, 178—207, **1910**.

— Studien über parasitische Flagellaten. I. Monocercomonas cetoniae n. sp. Arch. f. Protistenk., Bd. 23, 311—318, **1911**.

JÖRGENSEN, E., Die Ceratien. Eine kurze Monographie. Internat. Revue der ges. Hydrobiologie, Biol. Suppl. Ser. 2 zu Bd. 4, S. 1, **1911**.

KENT, S., A manual of the Infusoria. 2. Vol., London **1880—82**.

KEYSSELITZ, G., Ueber Trypanophis Grobbeni. Arch. f. Protistenk., Bd. 3, 367, **1904**.

— Generations- und Wirtswechsel von Trypanoplasma borelli L. u. M. Arch. f. Protistenk., Bd. 7, S. 1, **1906**.

— Ueber die undulierende Membran bei Trypanosomen und Spirochäten. Arch. f. Protistenk., Bd. 10, 127, **1907**.

KLEBS, G., Ueber die Organisation einiger Flagellatengruppen und ihre Beziehungen zu Algen und Infusorien. Untersuch. a. d. bot. Inst. Tübingen, I, Bd. 2, 1—131, **1883**.

— Flagellatenstudien. I. und II. Teil. Zeitschr. wiss. Zool., Bd. 55, H. 2 u. 3, S. 265—455, **1892**.

KLEINE, Positive Infektionsversuche mit Trypanosoma brucei durch Glossina palpalis. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 11.

— Weitere wissenschaftliche Beobachtungen über die Entwickelung von Trypanosomen in Glossinen. Ebenda, **1909**, Nr. 21, S. 924.

— Weitere Beobachtungen über Tsetsefliegen und Trypanosomen. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 1956.

— Weitere Untersuchungen über die Aetiologie der Schlafkrankheit. Ebenda, **1909**, Nr. 29, S. 1257.

KLEINE & TAUTE, M., Trypanosomenstudien (cf. Ergänzungen zu unseren Trypanosomenstudien). Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 31, H. 2, **1911**.

KÜHN, A., & v. SCHUCKMANN, W., Cytologische Studien an Trypanosomen. Festschrift für SPENGEL, Bd. 2, 329—380, **1912**, Jena, G. Fischer.

LAFONT, A., Sur la transmission du Leptomonas Davidi des Euphorbes par un hémiptère, Nysius Euphorbiae. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 70, 58, **1911**.

LAUTERBORN, R., Protozoenstudien. 1. Kern- und Zellteilung von Ceratium hirundinella. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 59, 167, **1895**.

— Protozoenstudien IV. Flagellaten aus dem Gebiet des Oberrheins. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 65, 370, **1899**.

LAVERAN & MESNIL, Sur les flagellés à membrane ondulante des poissons (genre Trypanosoma Gruby et Trypanoplasma n. gen.). C. r. Acad. Sci. Paris, T. 133, 670.

— — Sur un Protozoaire nouveau (Piroplasma Donovani), parasite d'une fièvre de l'Inde. Ibid., T. 137, 957, **1903**.

— — Nouvelles observations sur Piroplasma Donovani. Ibid., T. 138, 187, **1904**.

— — Trypanosomes et Trypanosomiases, Paris **1904**.

LAVERAN, A., & PETTIT, A., Culture de la Leishmania Donovani en milieu liquide. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 68, 114, **1910**.

— — Infections légères du rat et de la souris par la Leishmania Donovani Ibid., T. 66, 911, **1909**.

LÉGER, L., Sur quelques Cercomonadines nouvelles ou peu connues parasites de l'intestin des insectes. Arch. f. Protistenk., Bd. 2, 180, **1903**.

— Sur un flagellé parasite de l'Anopheles maculipennis. Compt. rend. soc. Biol., T. 55, p. 1, **1903**.

— Sur un nouveau flagellé parasite des Tabanides. Ibid., T. 57, 613, **1904**.

— Sur les Hémoflagellés du Cobitis barbatula L. Ann. Université Grenoble, T. 17, 92, **1905**.

LIEBETANZ, E., Die parasitischen Protozoen des Wiederkäuermagens. Arch. f. Protistenk., Bd. 19, 19—81, **1910**.

MESNIL & BRIMONT, Sur un hématozoaire nouveau (Endotrypanum n. gen.) d'un Edenté de Guyane. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 65, 581, **1908**.

MOROFF, Beitrag zur Kenntnis einiger Flagellaten. Arch. f. Protistenk., Bd. 3, S. 84, **1903**.

NÄGLER, K., Prowazekia parva n. sp., eine weitere freilebende Binucleatenform. Arch. f. Protistenk., Bd. 21, 111, **1910**.

Neumann, R. O., Leishmania tropica im peripheren Blute bei der Delhibeule. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 52, 469, **1909**.
Nissle, Beobachtungen am Blut mit Trypanosomen geimpfter Tiere. Arch. f. Hyg., Bd. 53, 181, **1905**.
Novy & MacNeal, On the trypanosomes of birds. Journ. inf. diseases, Vol. 2, p. 256.
Novy, MacNeal & Torrey, The Trypanosomes of Mosquitoes and other insects. Journ. inf. diseases, Vol. 4, 223, **1907**.
Oltmanns, F., Morphologie und Biologie der Algen. Bd. 2, Jena **1905**.
Patton, W. S., The life cycle of a species of Crithidia parasitic in the intestinal tract of Gerris fossarum Fabr. Arch. f. Protistenk., Bd. 12, 131, **1908**.
Plate, L., Pyrodininium bahamense n. g. n. sp. Die Leuchtperidinee des Feuersees von Nassau, Bahamas. Arch. f. Protistenk., Bd. 7, 411, **1906**.
Plehn, M., Trypanoplasma cyprini n. sp. Arch. f. Protistenk., Bd. 3, 175, **1903**.
Plenge, H., Ueber die Verbindungen zwischen Geißel und Kern etc. Verh. des Naturh.-Med. Vereins Heidelberg, N. F., Bd. 6, 217, **1896**.
Poche, F., Ueber zwei neue in Siphonophoren vorkommende Flagellaten etc. Arb. a. d. Zool. Inst. Wien, Bd. 14, 307, **1903**.
Pringsheim, N., Ueber die Paarung von Schwärmsporen etc. Monatsber. d. Kais. Akad. d. Wiss. Berlin, **1869**, S. 721.
v. Prowazek, S., Die Kernteilung und Vermehrung der Polytoma. Oesterr. bot. Zeitschrift, Bd. 51, Nr. 2, S. 51, **1901**. Nachträgliche Bemerkung hierzu ebenda, S. 400.
— Flagellatenstudien. Arch. f. Protistenk., Bd. 2, 195, **1903**.
— Die Entwickelung von Herpetomonas, einem mit den Trypanosomen verwandten Flagellaten. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 20, 440, **1904**.
— Untersuchungen über einige parasitische Flagellaten. Ebenda, Bd. 21, S. 1, **1904**.
— Studien über Säugetiertrypanosomen. Ebenda, Bd. 22, S. 1, **1905**.
Reichenow, E., Untersuchungen an Haematococcus pluvialis, nebst Bemerkungen über andere Flagellaten. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 33, S. 1, **1909**.
Rosenbusch, F., Trypanosomenstudien. Arch. f. Protistenk., Bd. 15, H. 3, **1909**.
— Ueber eine neue Form der Encystierung bei Crithidia muscae domesticae. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig. Bd. 53, 387, **1910**.
Schaudinn, vgl. S. 149, 156 (1894), 160 (1904).
Senn, G., Flagellaten. In Engler & Prantl, Natürliche Pflanzenfamilien. Bd. 1, Abt. 1a, S. 93, **1900**.
Senn, G., Oxyrrhis, Nephroselmis und einige Euflagellaten, nebst Bemerkungen über deren System. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 97, 605, **1911**.
Sergent, E., & E., Sur un flagellé nouveau de l'intestin des Culex et des Stegomyia etc. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 60, 291, **1906**.
Stein, F., Der Organismus der Infusionstiere. 3. Abt. Der Organismus der Flagellaten oder Geißelinfusorien. 1. u. 2. Hälfte. Leipzig **1878** u. **1883**.
Strickland, C., Description of a Herpetomonas parasitic in the alimentary tract of the common greenbottle fly, Lucilia sp. Parasitology, Vol. 4, Nr. 3, p. 222—236, **1911**.
Walker, E. L., Trypanoplasma ranae n. sp. and its Life cycle in Cultures. Journ. med. Research, Vol. 23, 391, **1910**.
v. Wasielewski, Th., Studien und Mikrophotogramme zur Kenntnis der pathogenen Protozoen. Heft 2. Untersuchungen über Blutschmarotzer. Leipzig **1908**.
Weltner & Nitsche, Ueber einen neuen Hautparasiten an Goldfischen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 16, **1894**.
Wenyon, C. M., Observations on the Protozoa in the intestine of mice. Arch. f. Protistenk., Suppl.-Bd. 1, 169—201, **1907**.
— A new flagellate from the human intestine. Parasitology, Vol. 3, 210, **1910**.
— Some observations on a flagellate of the genus Cercomonas. Quart. journ. micr. sc., Vol. 55, 241, **1910**.
— Oriental Sore in Bagdad, together with observations on a gregarine in Stegomyia fasciata, the haemogregarina of dogs and the flagellates of house flies. Parasitology, Vol. 4, Nr. 3, p. 273—345, **1911**.
Werbitzky, F. W., Ueber blepharoplastlose Trypanosomen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 53, 303—315, **1909**.
Werner, H., Ueber eine eingeißelige Flagellatenform im Darm der Stubenfliege. Arch. f. Protistenk., Bd. 13, 19—22, **1908**.

Zederbauer, E., Geschlechtliche und ungeschlechtliche Fortflanzung von Ceratium hirundinella. Ber. D. Bot. Ges., Bd. 22, S. 1, **1904**.

Zumstein, Zur Morphologie und Physiologie der Euglena gracilis Klebs. Jahrb. f. wiss. Botanik, Bd. 34, 149, **1896**.

Rhizopoda.

Aragão, H. De Beaurepaire, Sobre a Amoeba diplomitotica n. sp., Contribuição para o estudo da divizião nuclear nas amebas. Mem. Ist. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 1, 33, **1909**.

Awerinzew, S., Beiträge zur Kenntnis mariner Rhizopoden. Mitteil. Zool. Station Neapel, Bd. 16, 349, **1903/4**.

— Beiträge zur Struktur des Protoplasmas und des Kernes von Amoeba proteus (Pall.). Zool. Anz., Bd. 32, 47, **1907**.

Borgert, A., Untersuchungen über die Fortpflanzung der tripyleen Radiolarien, speziell von Aulakantha scolymantha. 1. Teil. Zool. Jahrb., Abt. Anat., Bd. 14, 203, **1900**.

— Dasselbe. 2. Teil. Arch. f. Protistenk., Bd. 14, 134, **1907**.

Bott, K., Ueber die Fortpflanzung von Pelomyxa palustris. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 8, 120, **1906**.

Brandt, K., Die koloniebildenden Radiolarien (Sphärozoen) des Golfes von Neapel und der angrenzenden Meeresabschnitte. Fauna u. Flora des Golfs von Neapel, 13. Monogr. **1885**.

— Dasselbe. Teil II. Arch. f. Protistenk., Bd. 14, 134—261, **1909**.

— Beiträge zur Kenntnis der Colliden. Arch. f. Protistenk., Bd. 1, 59, **1902**.

van dem Broek, E., Etude sur le dimorphisme des Foraminifères et des Nummulites en particulier. Bull. Soc. Belgique Géol. Proc. verb., T. 26, **1893**.

Bütschli, O., Kleine Beiträge zur Kenntnis einiger mariner Rhizopoden. Morphol. Jahrb., Bd. 11, 78, **1886**.

— Sarkodina. In Bronns Klassen u. Ordnungen des Tierreichs, Bd. 1, Protozoa. 1. Abt. A. **1880—1882**. („Rhizopoda“, Heliozoa, Radiolaria; System der Radiolaria in Abt. 3, 1889, S. 1946 ff.)

— Ueber die chemische Natur der Skelettsubstanz der Akantharia. Zool. Anz., Bd. 30, Nr. 24, S. 784, **1906**.

Calkins, G. N., Mitosis of Noctiluca miliaris and its bearing on the nuclear relations of the Protozoa and Metazoa. Journ. of Morphol., Vl. 15, 711, **1899**.

— Evidences of a sexuat cycle in the life-history of Amoeba proteus. Arch. f. Protistenk., Bd. 5, S. 1, **1904**.

— The fertilization of Amoeba proteus. Biol. Bulletin, Vol. 13, 219, **1907**.

Casagrandi & Barbagallo, Entamoeba hominis etc. Ann. ig. sperim., Vol. 5, 103, **1897**.

Dobell, On the intestinal protozoan parasites of frogs and toads. Proc. Cambridge Philos. Soc., Vol. 14, 428, **1908**.

Doflein, F., Fortpflanzungserscheinungen bei Amöben und verwandten Organismen. Sitzungsber. Ges. f. Morph. u. Phys., München **1907**.

— Studien zur Naturgeschichte der Protozoen. V. Amöbenstudien. I. Teil. Arch. f. Protistenk., Suppl.-Bd. 1, 251—293, **1907**.

Elmassian, M., Sur une nouvelle espèce amibienne chez l'homme, Entamoeba minuta n. sp. 1. mém. (Morphologie—Evolution—Pathogenèse.) Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 52, 335, **1909**.

— Sur l'Amoeba blattae. Morphologie, génération. Arch. f. Protistenk., Bd. 16, H. 2, S. 143, **1909**.

Gläser, H., Untersuchungen über die Teilung einiger Amöben, zugleich ein Beitrag zur Phylogenie des Centrosoms. Arch. f. Protistenk., Bd. 25, S. 27—152, **1912**.

Goldschmidt, R., Lebensgeschichte der Mastigamöben Mastigella vitrea und Mastigina setosa. Arch. f. Protistenk., Suppl.-Bd. 1, 83, **1907**.

Grassi, B., Intorno ad alcuni protisti endoparassitici ed appartenenti alle classe dei flagellati, lobosi, sporozoi e ciliati. Atti della Società d. sc. naturali, Vol. 24, 181, **1881**.

Gruber, A., Studien über Amöben. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 41, **1884**.
— Amöbenstudien. Ber. Nat. Ges. Freiburg i. B., Bd. 8, **1894**.

Haeckel, E., Die Radiolarien, Eine Monographie, I **1862**, II **1887**.
— Report on the Radiolaria collected by H. M. S. Challenger. Chall. Rep. Zool., Vol. 18, **1887**.

Haecker, V., Ueber Chromosomen- und Sporenbildung bei Radiolarien. Verh. d. Deutsch. Zool. Ges., **1907**, S. 74.

Hartmann, M., Eine neue Dysenterieamöbe, Entamoeba tetragena Viereck syn. E. africana Hartm. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, Beiheft 5, **1908**.
— Untersuchungen über parasitische Amöben. 1. Entamoeba histolytica Schaudinn. Mit Benutzung der nachgelassenen Präparate von F. Schaudinn. Arch. f. Protistenk., Bd. 18, 207—220, **1909**.
— Ueber eine neue Darmamöbe, Entamoeba testudinis n. sp. Mem. Istit. Oswaldo Cruz, Vol. 2, Fasc. 1, p. 3, **1910**.

Hartmann, M., & Hammer, E., Untersuchungen über die Fortpflanzung von Radiolarien. Sitzungsber. Ges. Naturf. Freunde Berlin, **1909**, Nr. 4, S. 228.

Hartmann, M., & Nägler, Kopulation bei Amoeba diploidea etc. Sitzungsber. Ges. naturf. Freunde, Berlin, Bd. 1, **1908**.

Hertwig, R., Ueber Mikrogromia socialis, eine koloniebildende Monothalamie des süßen Wassers. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 10, Suppl., **1874**.
— Zur Histologie der Radiolarien. Leipzig **1876**.
— Der Organismus der Radiolarien. Jena **1879**.
— Ueber die Kernteilung von Aktinosphaerium Eichhorni. Jenaische Zeitschr., Bd. 17, 490, **1884**.
— Ueber Befruchtung bei Rhizopoden. Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol., Bd. 12, 83, **1897**.
— Ueber Kernteilung, Richtungskörperbildung und Befruchtung bei Aktinosphaerium Eichhorni. Abh. der math.-phys., Kl. d. Akad. d. Wiss. München, Bd. 19, Abt. 3, S. 1, **1898**.
— Ueber Encystierung und Kernvermehrung bei Arcella vulgaris. Festschrift für C. v. Kupffer, Jena **1899**.
— Ueber physiologische Degeneration bei Aktinosphaerium Eichhorni. Festschr. für E. Haeckel. Jena **1904**.

Hertwig, R., & Lesser, Ueber Rhizopoden und denselben nahestehende Organismen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 10, Suppl., **1874**.

Huth, W., Ueber die Fortpflanzung von Thalassicola, nebst Bemerkungen zu der Arbeit von Moroff: „Vegetative und reproduktive Erscheinungen bei Thalassicola". (Vorl. Mitt.) Sitz.-Ber. Ges. naturf. Freunde Berlin, **1911**, S. 1.

Jahn, E., Myxomycetenstudien. 1—8 in Ber. d. Deutsch. Bot. Ges. 1) Vol. 19, p. 97, **1901**. 2) Vol. 20, p. 107, **1902**. 3) Vol. 22, p. 84, **1904**. 4) Vol. 23, p. 489, **1905**. 5) Vol. 24, p. 538, **1906**. 6) Vol. 25, p. 23, **1907**. 7) Vol. 26a, p. 342, **1908**. 8) Sexualakt., Vol. 29, p. 231, **1911**.

Janicki, C., Untersuchungen an parasitischen Arten der Gattung Paramoeba Schaudinn (P. pigmentifera Grassi und P. chaetognathi Grassi). Verh. Naturf. Ges. Basel, Bd. 23, S. 1, **1912**.

Kartulis, Ueber pathogene Protozoen bei dem Menschen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13, S. 2, **1893**.

Lauterborn, R., Protozoenstudien. II. Paulinella chromatophora, ein beschalter Rhizopode des Süßwassers mit blaugrünen chromatophorenartigen Einschlüssen. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 59, 537, **1895**.

Léger, C., Mycétozoaires endoparasites des Insectes I. Sporomyxa scauri n. g. n. sp. Arch. f. Protistenk., Bd. 12, 109—130, **1908**.

Leidy, I., On Amoeba blattae. Proc. Ac. Nat. Science. Philadelphia **1879**.

v. Leyden, E., & Schaudinn, F., Leydenia gemmipara Schaudinn, ein neuer, in der Ascitesflüssigkeit eines lebenden Menschen gefundener amöbenähnlicher Rhizopode. Sitzungsber. d. Kgl. Pr. Akad. Wiss. Berlin, **1896**, S. 951.

Lister, A., A monograph of the Mycetozoa. London. Brit. Mus., **1894**.

Maire, R., & Tison, A., La cytologie des Plasmodiophoracées et la classe des Phytomyxinées. Ann. mycol, T. 7, 226, **1909**.

Mercier, L., Le cycle évolutif d'Amoeba blattae Bütschli. (Note prélim.) Arch. f. Protistenk., Bd. 16, H. 2, S. 164, **1909**.
— Contribution à l'étude de l'amibe de la blatte (Entamoeba blattae Bütschli). Ebenda, Bd. 20, 143, **1910**.

Metcalf, M. M., Studies upon Amoeba. Journ. of exper. Zool., Vol. 9, Nr. 2, p. 301, **1910**.

Moroff, Th., Ueber vegetative und reproduktive Erscheinungen bei Thalassicola. Festschr. z. 60. Geb. R. Hertwigs, Bd. 1, 75, Jena, G. Fischer, **1910**.

Posner, Ueber Amöben im Harn. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 30, Nr. 28, S. 674, **1893**.

Prandtl, H., Die physiologische Degeneration der Amoeba proteus. Arch. f. Protistenk., Bd. 8, 281, **1907**.

v. Prowazek, S., Zur Kernteilung der Plasmodiophora brassicae. Oesterr. bot. Zeitschr., **1902**, Nr. **6**.
— Entamoeba buccalis n. sp. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 21, 42, **1904**.
— Ebenda, Bd. 22, 396, **1905**.

Rhumbler, L., Mitteilungen über die Foraminiferen. Verh. Deutsch. Zool. Ges., 15. Vers., **1905**, S. 97.
— Die Foraminiferen der Plankton-Expedition. 1. Teil: Allgemeine Organisationsverhältnisse der Foraminiferen. Kiel und Leipzig **1911**.

Schaudinn, F., Die Fortpflanzung der Foraminiferen und eine neue Art der Kernvermehrung. Biol. Centralbl., Bd. 14, 161, **1894**.
— Ueber Kernteilung mit nachfolgender Körperteilung bei Amoeba crystalligera Gruber. Sitzungsber. Kgl. Preuß. Akad. Wiss. Berlin, **1894**, S. 1029.
— Camptonema nutans n. g. n. sp., ein neuer mariner Rhizopode. Sitzungsber. Kgl. Pr. Akad. d. Wiss. Berlin, **1894**, S. 1277.
— Ueber die Teilung von A. binucleata Gruber. Sitzungsber. Ges. Naturf. Freunde Berlin, **1895**, Nr. 6, S. 130.
— Untersuchungen an Foraminiferen, I. Calcituba polymorpha Roboz. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 59, 191, **1895**. Inauguraldissertation, Berlin.
— Ueber den Dimorphismus der Foraminiferen. Sitzungsber. Ges. naturf. Freunde Berlin, **1895**, S. 87.
— Ueber Plastogamie bei Foraminiferen. Ebenda, **1895**, S. 179.
— Heliozoa. In: Das Tierreich. 1. Lieferung. Berlin **1896**.
— Ueber den Zeugungskreis von Paramoeba Eilhardi n. g. n. sp. Sitzungsber. der K. Pr. Akad. d. Wiss. Berlin, **1896**, S. 31.
— Ueber das Centralkorn der Heliozoen, ein Beitrag zur Centrosomenfrage. Verh. Deutsch. Zool. Ges., **1896**, S. 113.
— Ueber die Kopulation von Aktinophrys sol. Sitzungsber. d. Kgl. Pr. Akad. d. Wiss. Berlin, **1896**, S. 83.
— Untersuchungen über den Generationswechsel von Trichosphaerium Sieboldi Schn. Abh. K. Preuß. Akad. Wiss. Berlin, **1899**, Anhang S. 1.
— Untersuchungen über die Fortpflanzung einiger Rhizopoden. (Vorl. Mitt.) (Polystomella, Centropyxis, Chlamydophrys, Entamoeba coli u. histolytica.) Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 19, 547, **1903**.

Scheel, K., Beiträge zur Fortpflanzung der Amöben. Festschr. zum 70. Geburtstag von K. v. Kupffer, Jena, Fischer, **1899**, S. 569.

Schewiakoff, W., Ueber die karyokinetische Teilung der Euglypha alveolata. Morph. Jahrb., Bd. 13, 193, **1888**.

Schröder, Myxomyceten. Engler & Prantl, Die natürlichen Pflanzenfamilien, 1. Abt., Bd. 1, **1896**.

Schuberg, Die parasitischen Amöben des menschlichen Darmes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, 598, 654, 701, **1893**.

Schubotz, Beiträge zur Kenntnis der Amoeba blattae und A. proteus. Arch. f. Protistenk., Bd. 6, S. 1.

Schultze, M., Der Organismus der Polythalamien. Leipzig **1854**.

Schulze, F. E., Rhizopodenstudien. I. und II. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 10, **1874**. — III., IV., V. Ibid., Bd. 11, **1875**. — VI. Ibid., Bd. 13, **1877**.

Viereck, H., Ueber Amöbendysenterie. Med. Klinik, **1906**, Nr. 41.
— Studien über die in den Tropen erworbene Dysenterie. Beihefte z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 11, **1907** (Beiheft 1).

Wenyon, C. M., Observations on the Protozoa in the intestine of Mice. Arch. f. Protistenk., Suppl.-Bd. 1, 169.

Winter, F., Zur Kenntnis der Thalamophoren. I. Untersuchungen über Peneroplis pertusus (Forsk.). Arch. f. Protistenk., Bd. 10, S. 1, **1907**.

Zopf, Die Pilztiere oder Schleimpilze. Enzyklopädie der Naturwissenschaften. Breslau 1887.
Zülzer, M., Beiträge zur Kenntnis der Difflugia urceolata Carter. Arch. f. Protistenk., Bd. 4, 240, **1904**.
— Bau und Entwickelung von Wagnerella borealis Mereschk. Arch. f. Protistenk., Bd. 17, 135, **1909**.

Sporozoa.

Zusammenfassende Schriften.

Auerbach, M., Die Cnidosporidien (Myxosporidien, Aktinomyxideen, Mikrosporidien). Eine monographische Studie (Literatur vollständig bis 1909). 262 S. Leipzig, W. Klinckhardt, **1910**.
Balbiani, Leçons sur les Sporozoaires. Paris 1884.
Bütschli, O., Sporozoa. Bronns Klassen und Ordnungen des Tierreichs, Bd. 1, Protozoa, 1. Abt., S. 479, **1882**.
Crawley, The interrelationships of Sporozoa. American Naturalist, Vol. 39, 607, **1905**.
Delage, Y., & Hérouard, Sporozoaires. Traité de Zoologie concrète, T. 1, 254.
Hagenmüller, P., Bibliotheca Sporozoologica. (Bibliographie bis 1. Jan. 1899.) Ann. Mus. H. nat. Marseille (2). Bulletin, T. 1, **1899**, Livr. 2.
Labbé, A., Sporozoa. Tierreich, Liefg. V., **1899**.
Lühe, M., Ergebnisse der neueren Sporozoenforschung. Jena **1900**.
— Die im Blute schmarotzenden Protozoen und ihre nächsten Verwandten. Mense, Handb. d. Tropenkrankh., Bd. 3, 69, **1906**.
Mesnil, F., Essai sur la classification et l'origine des Sporozoaires. Soc. Biol. Paris, Vol. jubil., p. 258, **1899**.
Minchin, Sporozoa. Ray Lankester, A Treatise on Zoology, Part 1, Fasc. 2, **1903**, p. 150.
v. Wasielewsky, Sporozoenkunde. Jena **1896**.

Coccidien.

Awerinzew, S., Sur les Coccidies de l'intestin de Cerebratulus sp. Travaux de la Soc. Supér. des Naturalistes de St. Pétersbourg, T. 39, Livr. 1, **1908**.
— Studien über parasitische Protozoen. IV. Beobachtungen über die Entwickelungsgeschichte von Coccidien aus dem Darm von Cerebratulus sp. Arch. f. Protistenk., Bd. 18, H. 1, **1910**.
Dobell, B. A., Observations on the life-history of Adelea ovata. Proc. Roy. Soc. London, Vol. 79, 155, **1907**.
Eimer, Th., Ueber die ei- oder kugelförmigen sog. Psorospermien der Wirbeltiere. Würzburg **1870**.
Fantham, H. B., The life-cycle of Eimeria (Coccidium) avium Silvestrini and Rivolta. Proc. Zool. Soc., London, **1909**, p. 886.
— The morphology and life-history of Eimeria (Coccidium avium): a Sporozoon causing a fatal disease among young grouse. Ibid., **1910**, p. 672.
— Experimental studies on avian Coccidiosis, especially in relation to young grouse, fowls and pigeons. Ibid., **1910**, p. 708.
Jollos, V., Multiple Teilung und Reduktion bei Adelea ovata Ai. Schneider. Arch. f. Protistenk., Bd. 15, 250, **1909**.
Kunze, W., Ueber Orcheobius herpobdellae. Arch. f. Protistenk., Bd. 9, 382. **1907**.
Labbé, A., Recherches zoologiques, cytologiques et biologiques sur les Coccidies. Arch. Zool. expér. et gén. (3), T. 4, 517, **1897**.
Laveran & Mesnil, Sur la coccidie trouvée dans le rein de la Rana esculenta et sur l'infection générale qu'elle produit. Compt. rend. Acad. Sci. Paris, T. 135, p. 82, **1902**.
Léger, L., Sur la morphologie et le développement des microgamètes des Coccidies. Arch. Zool. expér. et gén. Notes et Revue (3), T. 6, **1898**.
— Essai sur la classification des Coccidies. Ann. Mus. Hist. nat. Marseille (2), Bull. 1, **1898**, p. 71.
— Le genre Eimeria et la classification des Coccidies. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 52, 576, **1900**.
— Protozoaires parasites des Vipères. Bull. Ass. franç. p. l'avanc. d. sc., **1904**, Nr. 9, p. 268.

Léger, L., Caryospora simplex, Coccidie monosporée, et la classification des Coccidies. Arch. f. Protistenk., Bd. 22, 71—88, **1911**.
Leuckart, R., Die Parasiten des Menschen. 2. Aufl., Bd. 1, 1. Abt., **1879—1886**.
Lühe, M., Ergebnisse der neueren Sporozoenforschung. Zusammenfassende Darstellung mit besonderer Berücksichtigung der Malariaparasiten und ihrer nächsten Verwandten. I. Entwickelungszyklus der Coccidien. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 27, 368, **1900**.
— Dasselbe, erweiterter Abdruck. Jena, Fischer, **1900**, 8°, IV, 100 S.
— Ueber Geltung und Bedeutung der Gattungsnamen Eimeria und Coccidium. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 31, 771, **1902**.
— Die Coccidienliteratur der letzten 4 Jahre. Zool. Centralbl., Bd. 10, 617, **1903**.
Mesnil, O., Les travaux récents sur les Coccidies. Bull. Inst. Pasteur, T. 1, Nr. 12 u. 13, **1904**.
Moroff, Th., & Fiebiger, Ueber Eimeria subepithelialis. Arch. f. Protistenk., Bd. 6, 166, **1905**.
— Untersuchungen über Coccidien. I. Adelea zonula. Ebenda, Bd. 8, 17, **1906**.
Pérez, C., Sur une Coccidie nouvelle, Adelea Mesnili, parasite coelomique d'un Lépidoptère. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 51, 694 und Arch. f. Protistenk., Bd. 2, S. 1, **1903**.
Schaudinn, F., Untersuchungen über den Generationswechsel bei Coccidien. Zool. Jahrb., Abt. f. Anat., Bd. 13, 197, **1900**.
— Studien über krankheitserregende Protozoen. I. Cyclospora karyolytica, der Erreger der perniziösen Enteritis des Maulwurfs. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Berlin, Bd. 18, 378, **1902**.
— Der Generationswechsel der Coccidien und Hämosporidien. Eine Zusammenfassung der neueren Forschungsergebnisse. Zool. Centralbl., Bd. 6, 765, **1899**.
Schaudinn & Siedlecki, Beiträge zur Kenntnis der Coccidien. Verh. d. Deutschen Zool. Ges., **1897**, S. 192—203.
Schuberg, A., Die Coccidien aus dem Darm der Maus. Verh. Nat.-Med. Verein. Heidelberg, N. F., Bd. 5, **1895**.
Sergent, E., Sur une Coccidie nouvelle parasite du Caméléon vulgaire. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 54, 1260, **1902**.
Siedlecki, M., Etude cytologique et cycle évolutif de l'Adelea ovata. Ann. Inst. Pasteur, T. 13, 167, **1899**.
— Cycle évolutif de la Caryotropha Mesnili. Bull. Acad. Sci. Cracovie, **1902**, p. 561.
Tyzzer, E., A Sporozoan found in the peptic glands of the common mouse. Proc. soc. f. exp. Biol. and Med., Vol. 5, Nr. 1, p. 12, **1908**.
— An extracellular Coccidium, Cryptosporidium muris of the gastric glands of the common mouse. Journ. med. research, Vol. 23, Nr. 3, p. 87, **1910**.
v. Wasielewski, Th., Studien und Mikrophotogramme zur Kenntnis der pathogenen Protozoen. I. Studien über den Bau, die Entwickelung und über die pathogene Bedeutung der Coccidien. Leipzig **1904**.

Hämogregarinen, Leukocytogregarinen, Karyolysus, Lankesterella, Leukocytozoen, Hämosporidien und Babesien.

Anschütz, G., Ueber den Entwickelungsgang des Haemoproteus oryzivorae n. sp. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 51, 654, **1909**.
— Ueber Uebertragungsversuche von Haemoproteus oryzivorae und Trypanosoma paddae, nebst Bemerkungen über den Entwickelungsgang des ersteren. Ebenda, Bd. 54, 329, **1910**.
Aragão, H. de Beaurepaire, Ueber den Entwickelungsgang und die Uebertragung von Haemoproteus columbae. Arch. f. Protistenk., Bd. 12, 154, **1908**.
Balfour, A., A Haemogregarine of Mammals. Journ. trop. Med., Vol. 8, 241; Vol. 9, 81, **1905**.
— A Haemogregarine of Mammals. Second Rep. Wellcome Res. Lab. Khartoum, **1906**, p. 97.
Bertrand, Les parasites pigmentés endoglobulaires des Vertébrés. Paris, Jouve et Cie. Editeurs, 15 Rue Racine, **1911**.
Breinl & Hindle, Contributions to the morphology and life-history of Piroplasma canis. Ann. trop. Med. and Parasit., Vol. 2, 233, **1908**.

Celli & Sanfelice, Ueber die Parasiten des roten Blutkörperchens im Menschen und in Tieren. Festschr. der Medizin, **1891**, Nr. 12, S. 499.

Christophers, S. R., On a parasite found in persons suffering from enlargement of the spleen in India, Second Report. Scient. Mem. Off. med. san. Dep. Gov. India, N. S. Nr. 2, **1904**.

— Haemogregarina gerbilli. Ebenda, N. S. Nr. 18, **1905**.

— Leukocytozoon canis. Ebenda, N. S. Nr. 26, **1906**.

— Piroplasma canis and its life-cycle in the tick. Ebenda, N. S. Nr. 29, **1907**.

— The sexual cycle of Leukocytozoon canis in the tick. Ebenda, N. S. Nr. 28, **1907**.

Danilewsky, B., Parasitologie comparée du sang. II. Recherches sur les Hématozoaires des tortues. Kharkoff **1889**.

Dionisi, A., Ein Parasit der roten Blutkörperchen in einer Fledermausart. Moleschotts Unters. z. Naturg. d. Menschen und d. Tiere, Bd. 16, 531, **1898**.

— Die Malaria einiger Fledermausarten. Ebenda, Bd. 17, H. 3 u. 4, **1900**.

Dobell, C. C., Some notes on the Haemogregarines parasitic in snakes. Parasitology, Vol. 1, Nr. 4, p. 289, **1908**.

— Contributions to the life-history of Haemocystidium simondi Cast. et Willey. Festschr. f. Hertwig, Bd. 1, 125, **1910**.

Durham, Drepanidium in the toad. Liverpool school of trop. Med. Mem. 7, p. 78, **1902**.

Fantham, H. B., Piroplasma muris from the blood of the white rat, with remarks on the genus Piroplasma Quart. journ. micr. sc., Vol. 50, 493, **1906**.

— On the occurrence of schizogony in an avian Leucocytozoon, L. lovati, parasitic in the red grouse, Lagopus scoticus. Ann. of trop. med. and paras., Vol. 4, Nr. 2, **1910**.

— Observations on the parasitic Protozoa of the red grouse (Lagopus scoticus). Proc. zool. soc. London, **1910**, p. 84.

Flu, P. C., Untersuchungen über Affenmalaria. Arch. f. Protistenk., Bd. 12, 323, **1908**.

— Ueber Hämogregarinen im Blute surinamischer Schlangen. Arch. f. Protistenk., Bd. 18, H. 2, **1909**.

Gonder, R., Achromaticus vesperuginis. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 24, 220, **1906**.

— Theileria parva und Babesia mutans, Küstenfieberparasit und Pseudoküstenfieberparasit. Arch. f. Protistenk., Bd. 21, 222, **1911**.

Gonder & v. Berenberg-Gossler, Untersuchungen über Malariaplasmodien der Affen. Malaria, Bd. 1, 47, **1908**.

Grassi, Studi di un zoologo sulla malaria. R. Acad. dei Lincei, Roma, Mem. della Classe di Scienze fisiche etc. Ser. 5, Vol. 3 (Anno 296), **1900**.

— Deutsch: Studien eines Zoologen über die Malaria, 2. Aufl., Jena **1901**.

— Studi ulteriori sulla malaria. Rendic. R. Accad. Lincei, Classe nat., Ser. 5, Vol. 9, Fasc. 7, **1900**.

Hahn, C. W., The stages of Haemogregarina stepanowi Danilewsky found in the blood of turtles, with especial reference to changes in the nucleus. Arch. f. Protistenk., Bd. 17, Nr. 3, **1909**.

Halberstädter & Prowazek, Untersuchungen über die Malariaparasiten der Affen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 26, 37, **1907**.

Hartmann, M., & Chagas, C., Vorläufige Mitteilung über Untersuchungen an Schlangenhämogregarinen, nebst etc. Arch. f. Protistenk., Bd. 20, 351, **1910**.

James, On a parasite found in the white corpuscles of the blood of dogs. Sc. Mem. Off. med. san. Dep. Gov. India, N. S. Nr. 14, **1905**.

Kinoshita, Untersuchungen über Babesia canis. Arch. f. Protistenk., Bd. 8, 294, **1907**.

Kisskalt, R., Blutparasiten bei Fledermäusen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 40, 213, **1905**.

Kossel, Ueber einen malariaähnlichen Blutparasiten bei Affen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, 25, **1899**.

Kossel & Weber, Ueber die Hämoglobinurie der Rinder in Finnland. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 17, 460, **1900**.

Labbé, Parasites endoglobulaires du sang des vertébrés. Arch. zool. expér., Sér. 3, T. 2, p. 142, 157, **1894**.

Laveran & Nicolle, Contribution à l'étude du Pirosoma bigeminum. Compt. rend. soc. Biol., Vol. 51, 748, **1899**.

MAYER, M., Ueber Malariaparasiten bei Affen. Arch. f. Protistenk., Bd. 12, 314, **1908**.
— Ueber die Entwickelung von Halteridium. (Vorl. Mitteil.) Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, 197, **1910**.
MINCHIN, E. A., On a Haemogregarine from the blood of a Himalayan lizard (Agama tuberculata). Proc. zool. soc. London, **1908**, p. 1098.
MILLER, W. W., Hepatozoon perniciosum, a Haemogregarine pathogenic for white rats etc. Treasury Depart. Public Health and Marine Hospital Service U. S., Hygien. Lab. Bull. Nr. 46, Washington **1908**.
OPIE, On the Haemocytozoa of birds. Journ. exper. med., Vol. 3, 79, **1898**.
PORTER, A., Leucocytozoon musculi n. sp., a parasitic protozoon from the blood of white mice. Proc. zool. soc. London, **1908**, p. 703.
— The Leucocytozoa. Science Progress, **1909**, Nr. 14, p. 248.
v. PROWAZEK, S., Untersuchungen über Hämogregarinen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 26, S. 32, **1907**.
— Ueber Hämogregarinen aus Porocephalus moniliformis. Zool. Anz., Bd. 33, 465, **1908**.
REICHENOW, E., Der Zeugungskreis der Haemogregarina stepanowi. Sitzungsber. Ges. naturf. Freunde, Berlin **1910**, S. 1.
— Haemogregarina stepanowi. Die Entwickelungsgeschichte einer Hämogregarine. Arch. f. Protistenk., Bd. 20, 252, **1910**.
ROSS, Report on investigation into malaria. Ind. med. Journ., April u. Mai **1898**.
RUGE, R., Untersuchungen über das deutsche Proteosoma. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 39, 187, **1901**.
SCHAUDINN, F., Ueber den Generationswechsel der Coccidien und die neuere Malariaforschung. Sitz.-Ber. Ges. naturf. Freunde Berlin, **1899**, S. 159.
— Studien über krankheitserregende Protozoen II. Plasmodium vivax Gr. u. Fel., der Erreger des Tertianfiebers des Menschen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 19, 169, **1902**.
— Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochäte. (Vorl. Mitt.) Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 20, 387, **1904**.
— Die Malaria in dem Dorfe S. Michele di Leme in Istrien und ein Versuch zu ihrer Bekämpfung. Ebenda, Bd. 21, H. 3, **1904**.
SERGENT, E., & E., Hémamibes des Oiseaux et Moustiques. Générations alternantes de Schaudinn. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 58, p. 57, **1905**.
— Sur le second hôte de l'Hémoproteus (Halteridium) du pigeon. Ibid., T. 61, 494, **1906**.
SIMOND, P. L., Sur un Hématozoaire endoglobulaire pigmenté des Tortues. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 53, 150, **1901**.
WASIELEWSKI, Studien und Mikrophotogramme zur Kenntnis der pathogenen Protozoen. 2. Heft. Untersuchungen über Blutschmarotzer. Leipzig **1908**.
WENYON, C. M., Some remarks on the genus Leucocytozoon. Parasitology, Vol. 3, 63—72, **1910**.
— Oriental sore in Bagdad, together with observations on a gregarine in Stegomyia fasciata, the haemogregarines of dogs and the flagellates of the house flies. Parasitology, Vol. 4, 273—345, **1911**.

Gregarinen.

VAN BENEDEN, E., Recherches sur l'évolution des Grégarines. Bull. Ac. Roy. Belg., T. 31, p. 3, **1871**.
BRASIL, L., Recherches sur la réproduction des Grégarines monocystidées. Arch. Zool. expér. Sér. 14, T. 3, 17, **1905**.
— Nouvelles recherches etc. Ibid., Sér. 14, T. 4, 69, **1905**.
— Recherches sur le cycle évolutif des Seleniidae. Grégarines parasites d'Annelides polychètes I. Arch. f. Protistenk., Bd. 8, 370, **1907**.
— Documents sur quelques Sporozoaires d'Annelides. Arch. f. Protistenk., Bd. 16, 107, **1909**.
CAULLERY, M., & MESNIL, F., Sur l'évolution d'une groupe de Grégarines etc. (Selenidium). Compt. rend. soc. Biol. Paris (11), T. 51, p. 7 u. 8, **1899**.
— — Le parasitisme intracellulaire des Grégarines. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 53, 84; ebenso: Compt. rend. Acad. Scienc. Paris, T. 132, 220, **1901**.

CRAWLEY, H., The progressive movements of Gregarines. Proc. Acad. Nat. Sc. Philadelphia, Vol. 54, p. 4, **1902**.
— The movements of Gregarines. Ibid., Vol. 57, p. 89, **1905**.
CUÉNOT, Recherches sur l'évolution et la conjugaison des Grégarines. Arch. Biol., T. 17, 581, **1901**.
FANTHAM, H. B., The Schizogregarines: A review and a new classification. Parasitology, Vol. 1, 369, **1908** (daselbst Literatur).
HESSE, EDMOND, Contribution à l'étude des Monocystidées des Oligochaetes. Arch. de Zool. expér. gén., T. 43, Sér. 5; T. 3, 27, **1909**.
HOFFMANN, R., Ueber Fortpflanzungserscheinungen von Monocystideen des Lumbricus agricola. Arch. f. Protistenk., Bd. 13, 139, **1908**.
JOHNSON, H. P., A new Sporozoan parasite of Anopheles. Journ. of. Med. Research. Boston, Vol. 7, Nr. 2, p. 213 (N. S. Vol. 2, Nr. 2), **1902**.
KUSCHAKEWITSCH, S., Beobachtungen über vegetative, degenerative und germinative Vorgänge bei den Gregarinen des Mehlwurmdarmes. Arch. f. Protistenk., Suppl.-Bd. 1, 202, **1907**.
LÉGER, L., Recherches sur les Grégarines. Tablettes Zoologiques, T. 3, 1, 2, 1—182, Taf. 1—22, **1892**.
— La reproduction sexuée chez les Ophryocystis. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 53, 927; ebenso Compt. rend. Acad. Scienc. Paris, T. 131, 761, **1900**.
— La réproduction sexuée chez les Stylorhynchus. Arch. f. Protistenk., Bd. 3, 303, **1904**.
— Etude sur Taeniocystis mira. Arch. f. Protistenk., Bd. 7, 307, **1906**.
— Les Schizogrégarines des Trachéates. 1. Le genre Ophryocystis. Arch. f. Protistenk., Bd. 8, 159, **1907**.
— Les Schizogrégarines des Trachéates. 2. Le genre Schizocystis. Arch. f. Protistenk., Bd. 18, H. 1, S. 83, **1909**.
LÉGER, L., & DUBOSCQ, O., Les Grégarines et l'épithelium intestinal chez les Trachéates. Arch. de Parasitologie, T. 6, Nr. 36, p. 377, **1902**.
— — La réproduction sexuée chez Pterocephalus. Arch. Zool. exp. Notes et Revues, Sér. 4, T. 1, 156, **1904**.
— — Nouvelles recherches sur les Grégarines et l'épithelium intestinal des Trachéates. Arch. f. Protistenk., Bd. 4, 335, **1904**.
— — L'évolution schizogonique de Aggregata Eberthi. Arch. f. Protistenk., Bd. 12, 44.
— — La reproduction sexuée chez les Actinocéphalides. Compt. rend. acad. sc., T. 148, Nr. 3, p. 190, **1909**.
— — La réproduction sexuée chez les Actinocéphalides. Ann. Univ. Grenoble, T. 21, 223, **1909**.
— — Etudes sur la sexualité chez les Grégarines. Arch. f. Protistenk., Bd. 17, p. 19, **1909**.
— — Selenococcidium intermedium Lég. et Dub. et la systematique des Sporozoaires. Arch. de zool. expér. et gén., Sér. 5, T. 5, 187, **1910**.
LÜHE, M., Bau und Entwickelung der Gregarinen. Arch. f. Protistenk., Vol. 4, 88, **1904**. (Daselbst ausführliches Literaturverzeichnis.)
MERTON, H., Eine neue Gregarine (Nina indica n. sp.) aus dem Darm von Scolopendra subspinipes Leach. Abh. Senckenb. Naturf. Ges., Bd. 34, 119, **1911**.
MOROFF, TH., Die bei den Cephalopoden vorkommenden Aggregata-Arten als Grundlage einer kritischen Studie über die Physiologie des Zellkerns. Arch. f. Protistenk., Bd. 11, 1, **1908**.
MULSOW, K., Ueber Fortpflanzungserscheinungen bei Monocystis rostrata n. sp. Arch. f. Protistenk., Bd. 22, H. 1, S. 20, **1911**.
PAEHLER, F., Ueber die Morphologie, Fortpflanzung und Entwickelung von Gregarina ovata. Arch. f. Protistenk., Bd. 4, 64, **1904**.
v. PROWAZEK, S., Zur Entwickelung der Gregarinen. Arch. f. Protistenk., Bd. 1, 297, **1902**.
SCHELLACK, C., Ueber die Entwickelung und Fortpflanzung von Echinomera hispida. Arch. f. Protistenk., Bd. 9, 297, **1907**.
SCHEWIAKOFF, W., Ueber die Ursachen der fortschreitenden Bewegung der Gregarinen. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 58, 340, **1894**.
SCHNITZLER, H., Ueber die Fortpflanzung von Clepsidrina ovata. Arch. f. Protistenk., Bd. 6, 309, **1905**.

Siedlecki, M., Ueber die geschlechtliche Vermehrung der Monocystis ascidiae. Bull. de l'acad. sc. Krakau, **1899**, p. 515.
— Contribution à l'étude des changements cellulaires provoquées par les Grégarines. Arch. anat. microsc., T. 4, 87, **1900**.
Wenyon, C. M., Oriental sore ..... observations on a gregarine in Stegomyia fasciata etc. Parasitology, Vol. 4, 318—322, **1911**.

Myxosporidien.

Auerbach, Die Cnidosporidien. Vgl. unter Zusammenfassende Schriften über Sporozoen. (A. gibt die gesamte Literatur bis 1909 einschließlich.)
Awerinzew, S., Studien über parasitische Protozoen. 1. Die Sporenbildung bei Ceratomyxa drepanopsettae. Arch. f. Protistenk., Bd. 14, 74, **1908**.
— Dasselbe. II. Lymphocystis Johnstonei Woodcoock und ihr Kernapparat. Ebenda, Bd. 14, 395, **1909**.
— Studien über parasitische Protozoen. VII. Ueber Sporenbildung bei Myxidium sp. aus der Gallenblase von Cottus scorpius. Arch. f. Protistenk., Bd. 23, 200, **1911**.
Cohn, L., Ueber die Myxosporidien von Esox lucius und Perca fluviatilis. Zool. Jahrb. Anat., Bd. 9, 227, **1895**.
Doflein, F., Studien zur Naturgeschichte der Protozoen. III. Ueber Myxosporidien. Zool. Jahrb., Abt. Morph., Bd. 11, 281, **1898**.
— Fortschritte auf dem Gebiete der Myxosporidienkunde. Zool. Centralbl., Bd. 7, 361, **1899**.
Erdmann, Rh., Zur Lebensgeschichte des Chloromyxum leydigi, einer mictosporeen Myxosporidie. 1. Teil. Arch. f. Protistenk., Bd. 24, 149—162, **1911**.
Keysselitz, Die Entwickelung von Myxobolus Pfeifferi. 1. Teil. Arch. f. Protistenk., Bd. 11, 252. 2. Teil. Ibid., S. 276, **1908**.
Laveran & Mesnil, Sur la multiplication endogène des Myxosporidies. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 54, 469, **1902**.
Mercier, Contribution à l'étude de la sexualité chez les Myxosporidies et les Microsporidies. Mém. de l'Acad. roy. de Belgique, 2. Sér. T. 2, p. 1, **1909**.
Mulsow, K., Ein neuer Gehirnparasit des Karpfens. Allgem. Fischereiztg., **1911**, Nr. 22, S. 483.
Plehn, M., Ueber die Drehkrankheit der Salmoniden. Arch. f. Protistenk., Bd. 5, 145, **1904**.
— Die pathogene Bedeutung der Myxoboliden für die Fische. Sitz.-Ber. Ges. Morph. Phys. München, **1910**, 1. Februar.
— Ueber Geschwülste bei niederen Wirbeltieren. Deuxième Conférence internationale pour l'étude du cancer, Paris, 1.—5. Okt. **1910**, p. 221.
Schröder, O., Beiträge zur Entwickelungsgeschichte der Myxosporidien: Sphaeromyxa sabrazèsi. Arch. f. Protistenk., Bd. 9, 359, **1907**.
— Eine neue Myxosporidienart aus den Kiemen von Acerina cernua. Arch. f. Protistenk., Bd. 7, 186, **1906**.
— Ueber die Anlage der Sporocyste (Pansporoblast) bei Sphaeromyxa sabrazèsi L. u. M. Arch. f. Protistenk., Bd. 19, S. 1, **1910**.
Schuberg & Schröder, O., Myxosporidien aus dem Nervensystem und der Haut der Bachforelle. Arch. f. Protistenk., Bd. 6, 47, **1905**.
Thélohan, P., Recherches sur les Myxosporidies. Bull. sci. France Belg., T. 26, 100, **1896**.

Mikrosporidien.

Auerbach, Die Cnidosporidien (dort vollständiges Literaturverzeichnis bis 1909), vgl. unter „Zusammenfassende Schriften über Sporozoen".
Awerinzew, S., & Fermor, K., Studien über parasitische Protozoen. Zur Frage über die Sporenbildung bei Glugea anomala. Arch. f. Protistenk., Bd. 23, S. 1, **1911**.
Caullery & Mesnil, Recherches sur les Actinomyxidés. Arch. f. Protistenk., Bd. 6, 272, **1905**.
Chatton, E., Sur une Cnidosporidie sans cnidoblaste (Paramyxa paradoxa n. g. n. sp.). Compt. rend. des séances de l'acad. d. sc., T. 152, Paris, 6. April **1911**.
Epstein, H., Beiträge zur Kenntnis von Pleistophora periplanetae L. u. Spl. (Vorl. Mitt.) Biol. Centralbl., Bd. 31, 676, **1911**.

Hein, W., Bienenruhr und Nosemaseuche. Münch. Bienenztg., **1911**, 33. Jahrg., S. 108.
Hesse, Edmond, Sur le développement de Thélohania Légeri Hesse. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 57, 571, **1904**.
— Sur Myxocystis Mrazeki. Ibid., T. 58, p. 12, **1905**.
Léger, L., & Duboscq, O., Protistes parasites de l'intestin d'une larve de „Ptychoptera" et leur action sur l'hôte. Bull. de l'acad. roy. de Belgique (Classe d. sci.), **1909**, Nr. 8, p. 885.
— — Pérezia Lankesteriae n. g. n. sp., Microsporidie parasite de Lankesteria ascidiae. Arch. Zool. exp. et gén., (5), T. 1, **1909**; Notes et Revue, Nr. 3, p. 89.
Léger & Hesse, Coccomyxa etc. Compt. rend. Acad. sci., Paris, 1. Juli **1907**.
Mercier, Contribution à l'étude de la sexualité chez les Myxosporidies et les Microsporidies. Mém. de l'acad. roy. de Belgique, 2. Sér., T. 2, p. 1, **1909**.
Mrazek, A., Ueber eine neue Sporozoenform aus Limnodrilus (Myxocystis ciliata). Sitz.-Ber. d. böhm. Ges., Bd. 8, **1897**.
— Sporozoenstudien II. Glugea lophii Doflein. Sitz.-Ber. Kgl. Böhm. Ges. d. Wiss., math.-nat. Kl., **1899**, Nr. 34.
— Sporozoenstudien. Zur Auffassung der Myxocystiden. Arch. f. Protistenk., Bd. 18, 245, **1910**.
Pérez, Ch., Sur une Microsporidie nouvelle parasite du Termite lucifuge. Proc.-verb. soc. sc. phys. nat. Bordeaux, **1908/9**, p. 17.
— Sur Duboscquia Légeri, Microsporidie nouvelle parasite du Termes lucifugus, et sur la classification des Microsporidies. Compt. rend. soc. Biol., T. 65, 631, **1908**.
Perrin, W. S., Observations on the life-history and structure of Pleistophora periplanetae. Quart. Journ. Micr. sci., Vol. 49, 615, **1906**.
Schröder, O., Thélohania chaetogastris, eine neue in Chaetogaster diaphanus schmarotzende Mikrosporidienart. Arch. f. Protistenk., Bd. 14, 119, **1909**.
Schuberg, A., Ueber Mikrosporidien aus dem Hoden der Barbe und durch sie verursachte Hypertrophie der Kerne. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 33, Heft 2, S. 401, **1910**.
Shiwago, P., Ueber Vermehrung bei Pleistophora periplanetae L. u. Spl. Zool. Anz., Bd. 34, 647, **1909**.
Stempell, W., Ueber Thélohania Mülleri (L. Pffr). Zool. Jahrb., Abt. Anat., Bd. 16, 235, **1902**.
— Ueber Nosema anomalum. Arch. f. Protistenk., Bd. 4, S. 1, **1904**.
— Die Pébrine-Krankheit der Seidenraupen. Sitz.-Ber. Med.-naturw. Ges., Münster i. W., 25. Juni **1907**.
— Ueber Nosema bombycis Naeg., nebst Bemerkungen über Mikrophotographie etc. Arch. f. Protistenk., Bd. 16, 282, **1909**.
— Zur Morphologie der Mikrosporidien. Zool. Anz., Bd. 35, 801, **1910**.
Weissenberg, R., Beiträge zur Kenntnis von Glugea lophii Doflein. I. Ueber den Sitz und die Verbreitung der Mikrosporidiencysten am Nervensystem von Lophius piscatorius und budegassa. Sitz.-Ber. Ges. naturf. Fr. Berlin, **1909**, S. 557—565.
— II. Ueber den Bau der Cysten und die Beziehungen zwischen Parasit und Wirtsgewebe. Ibid., **1911**, H. 3.
— Ueber Mikrosporidien aus dem Nervensystem von Fischen (Glugea lophii Doflein) und die Hypertrophie der befallenen Ganglienzellen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 78, 383—421, **1911**.
Zander, Handbuch der Bienenkunde in Einzeldarstellungen. II. Krankheiten und Schädlinge der erwachsenen Bienen. Stuttgart **1911**.
— Tierische Parasiten als Krankheitserreger bei der Biene. Münch. Bienenzeitg., **1909**, H. 9.

Aktinomyxidia.

Auerbach, Die Cnidosporidien, vgl. unter „Zusammenfassende Schriften über Sporozoen".
Caullery, M., & Mesnil, F., Sur un type nouveau (Sphaeractinomyxon stolči n. g. n. sp.) d'Actinomyxidies, et son développement. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 56, 408, **1904**.
— — Recherches sur les Actinomyxidies. I. Sphaeractinomyxon stolči Caullery & Mesnil. Arch. f. Protistenk., Bd. 6, 272—308, **1905** (daselbst die ältere Literatur).
Stolč, A., 1890. Compt. rend. du „Club přirodovědecký" pour **1890**.

Sarkosporidia.

Bertram, Beiträge zur Kenntnis der Sarkosporidien. Zool. Jahrb., Abt. f. Anat., Bd. 5, 581, **1891**.

v. Betheg, L., Beiträge zum Entwickelungsgange der Sarkosporidien. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 52, 566—573. **1909**.

Darling, Sarcosporidiosis with report of a case in man. Arch. of intern. Med., April **1909**.

— Experimental Sarcosporidiosis in the Guinea pig and its relation to a case of Sarcosporidiosis in man. Journ. of exp. Med., Vol. 12, Nr. 1, p. 19, **1910**.

van Eecke, S., Sarkosporidien. Jaarsverlag Lab. path. An. en Bact. te Weltewreden, **1892**, S. 37. Batavia **1893**; und: Bladen van Veeartsnijkunde Nederl. Indië, Vol. 4, 178, **1892**.

Erdmann, Rh., Beiträge zur Morphologie und Entwickelungsgeschichte des Hammelsarkosporids in der Maus. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 35, 510, **1910**.

— Die Entwickelung der Sarkocystis muris in der Muskulatur. Sitz.-Ber. d. Ges. Naturf. Freunde Berlin, **1910**, Nr. 8, S. 377.

— Kern und metachromatische Körper bei Sarkosporidien. Arch. f. Protistenk., Bd. 20, 240—250, **1910**.

Kasparek, T., Beiträge zu den Infektionsversuchen mit Sarkosporidien. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 18, 327, **1895**.

Koch, M., Ueber Sarkosporidien. Verhandl. d. 5. Intern. Zool.-Kongr. in Berlin, **1901**, S. 674.

— Die experimentelle Uebertragung der Miescherschen Schläuche. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, S. 374.

Laveran, A., & Mesnil, F., Sur la morphologie des Sarcosporidies. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 51, 245, **1899**.

— De la Sarcocystine, toxine des Sarcosporidies. Ibid., **1899**, p. 311.

Nègre, L., Sarcosporidiose expérimentale. Compt. rend. soc. Biol., T. 57, 374, **1907**.

— Sur le stade intestinal de la sarcosporidie de la souris. Compt. rend. soc. Biol. Paris, T. 68, 997, **1910**.

Negri, Beobachtungen über Sarkosporidien. I bis III. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., I. Mitteil. Bd. 47, 56—61, **1908**; II. Mitteil. Bd. 47, H. 5, S. 612 bis 622, **1908**; III. Mitteil. Bd. 55, 373—382, **1910**.

Smith, F. T., The production of Sarcosporidiosis in the Mouse by feeding infected muscular tissue. Journ. of experim. med., Vol. 6, p. 1, **1901**.

Teichmann, E., Ueber das Gift der Sarkosporidien. Exper. Untersuchungen an Kaninchen. Arch. f. Protistenk., Bd. 20, 97, **1910**.

— Ueber die Teilungen der Keime in der Cyste von Sarkocystis tenella. Arch. f. Protistenk., Bd. 22, H. 3, 239—248, **1911**.

Teichmann & Braun, H., Ueber ein Protozoentoxin (Sarkosporidiotoxin). Arch. f. Protistenk., Bd. 22, 351, **1911**.

Vuillemin, P., Le Sarkocystis tenella parasite de l'homme. Compt. rend. ac. sc. Paris, T. 134, 1152, **1902**.

Anhang.

Caullery & Mesnil, Recherches sur les Haplosporidies. Arch. zool. expér., T. 4 (IV), 101, **1905**. (Daselbst die gesamte ältere Literatur.)

Fantham, H. B., The classification of the Haplosporidia. Rep. Brit. Assoc., Leicester **1907**.

Minchin & Fantham, Rhinosporidium Kinealyi, a new Sporozoon from the mucous membrane of the septum nasi of man. Anat. journ. micr. sci., Vol. 49, 521.

Plehn, M., & Mulsow, K., Der Erreger der „Taumelkrankheit“ der Salmoniden. Centralbl. f. Bakt., Abt. 1, Orig., Bd. 59, Nr. 1, S. 63, **1911**.

Ciliophora.

Bütschli, O., Infusoria. Bronns Klassen und Ordnungen des Tierreichs, Bd. 1, Protozoa, 3. Abt., 1887—1889.

— Ueber die Entstehung des Schwärmsprößlings der Podophrya quadripartita. Jenaische Zeitschr. f. Naturw., Bd. 10, 287, **1876**.

BÜTSCHLI, O., Studien über die ersten Entwickelungsvorgänge der Eizelle, die Zellteilung und die Konjugation der Infusorien. Abhandl. der Senckenberg. Naturf. Ges., Bd. 10, 213, **1876**.

BUSCHKIEL, A. L., Beiträge zur Kenntnis des Ichthyophthirius multifiliis Fouquet. Arch. f. Protistenk., Bd. 21, 61, **1910**.

CALKINS, G. N., Studies on the life-history of Protozoa. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. 15, 139, **1902**.

CALKINS & CULL, The conjugation of Paramaecium aurelia. Arch. f. Protistenk., Bd. 10, 375, **1907**.

CÉPÈDE, C., Recherches sur les Infusoires astomes. Anatomie, biologie, éthologie parasitaire, systématique. Arch. zool. expér. gen. (5), Vol. 3, 341, **1910**.

CHAGAS, C., Ueber die zyklischen Variationen des Karyosoms bei zwei Arten parasitischer Ciliaten. Beitrag zum Studium des Infusorienkerns. Mem. Ist. Osw. Cruz., T. 3, Fasc. 1, **1911**.

COLLIN, B., Sur la symmétrie et l'orientation morphologique des embryons des Acinétiens. Arch. zool. expér. (5), T. 2, **1909**.

— La conjugasion d'Anoplophrya branchiarum Stein. Ebenda, (5), T. 1, 345, **1909**.

— Dasselbe. Ebenda, (5), T. 8, Notes et Revue, Nr. 1, p. 20—28.

— Étude monògraphique sur les Acinétiens. Ebenda, T. 8, Nr. 5, p. 421, **1911**.

ENRIQUEZ, P., La coniugazione ed il differenziamento sessuale negli infusori. Arch. f. Protistenk., Bd. 9, 195, **1907**.

— Die Konjugation und sexuelle Differenzierung der Infusorien. Ebenda, Bd. 12, 213, **1908**.

— Sulla morfologia e sistematica del genere Colpoda. Arch. zool. expér. gén. (4), T. 8, **1908**, Notes p. I—XV.

— Di un nuovo Infusorio oligotrico (Turbilina instabilis n. g. n. sp.) e suo significato per la filogenia dei Peritrichi. Atti accad. Lincei Rendic. (5), Vol. 17, 224, Sem. 1, **1908**.

EBERLEIN, R., Ueber die im Wiederkäuermagen vorkommenden ciliaten Infusorien. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 59, 233, **1895**.

HERTWIG, R., Ueber Podophrya gemmipara, nebst Bemerkungen zum Bau und zur systematischen Stellung der Acineten. Morpholog. Jahrb., Bd. 1, S. 20, **1876**.

— Ueber den Bau und die Entwickelung von Spirochona gemmipara. Jenaische Zeitschr. f. Naturw., Bd. 11, 149, **1877**.

— Ueber Kernteilung bei Infusorien. Sitzungsber. der Ges. f. Morphol. u. Physiol., Bd. 3, **1887**.

— Ueber die Konjugation der Infusorien. Abh. bayr. Akad. Wiss., 2. Kl., Bd. 17, 151, **1889**.

— Ueber Befruchtung und Konjugation. Verh. Deutsch. Zool. Ges., **1892**, S. 95.

JAKOBY, M., & SCHAUDINN, F., Ueber 2 neue Infusorien im Darm des Menschen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 25, Nr. 14, S. 487—494, **1899**.

LEBEDEW, W., Ueber Trachelocerca phoenicopterus, ein marines Infusor. Arch. f. Protistenk., Bd. 13, 70, **1908**.

LÉGER & DUBOSCQ, Notes sur les Infusoires endoparasites. I—III. Arch. zool. exp. gén. Notes et Revues, Sér. 4, T. 2, Nr. 6, p. 337.

LEWIN, K. R., Nuclear relations of Paramaecium caudatum during the asexual period. (Prel. comm.) Proceedings of the Cambridge Philos. soc., Vol. 16, Part. 1, p. 39, **1910**.

— The Behaviour of the Infusorian Micronucleus in Regeneration. Proceedings Roy. soc. B., Vol. 84, 332—344, **1911**.

LIEBETANZ, E., Die parasitischen Protozoen des Wiederkäuermagens. Arch. f. Protistenk., Bd. 19, 19—81, **1900**.

MAUPAS, Recherches expérimentales sur la multiplication des Infusoires ciliés. Arch. zool. expér. gén., Sér. 2, T. 6, 165, **1888**.

— Le rajeunissement karyogamique des Ciliés. Arch. zool. expér. gén., Sér. 2, T. 7, 149, **1889**.

METCALF, Opalina. Arch. f. Protistenk., Bd. 13, 195—357, **1909**.

NÄGLER, K., Karyosom und Centriol beim Teilungsvorgang von Chilodon uncinatus. Arch. f. Protistenk., Bd. 24, 142—148, **1911**.

NERESHEIMER, E., Die Fortpflanzung der Opalinen. Arch. f. Protistenk., Suppl.-Bd. 1, S. 1, **1907**.

— Der Zeugungskreis von Ichthyophthirius. Ber. d. Kgl. bayr. biol. Versuchsstation in München, Bd. 1, S. 1, **1908**.

Popoff, M., Die Gametenbildung u. die Konjugation von Carchesium polypinum. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 89, 487, **1908**.

Prandtl, K., Die Konjugation von Didinium nasutum. Arch. f. Protistenk., Bd. 7, 229. **1906**.

Prowazek, S. v., Protozoenstudien. I—III. Arch. zool. Inst. Univ. Wien, Bd. 11 bis 14, **1899—1903**.

Schröder, O., Beiträge zur Kenntnis von Stentor coeruleus und Stentor Roeselii. Arch. f. Protistenk., Bd. 8, S. 1, **1906**.

Schuberg, A., Die Protozoen des Wiederkäuermagens. Zool. Jahrb., Bd. 3, 1888.

— Einige Organisationsverhältnisse der Infusorien des Wiederkäuermagens. Sitzungsber. d. Würzburger phys.-med. Ges., **1891**.

— Ueber Cilien und Trichocysten einiger Infusorien. Arch. f. Protistenk., Bd. 6, 61, **1905**.

Stein, F., Der Organismus der Infusionstiere, Bd. 2, **1867**.

Versluys, Die Konjugation der Infusorien. Biol. Centralbl., Bd. 26, 46, **1906**.

Wallengren, Ueber die totale Konjugation bei Vorticellinen. Biol. Centralbl., Bd. 19, 153, **1899**.

— Zur Kenntnis des Neubildungs- und Resorptionsvorganges bei der Teilung der hypotrichen Infusorien. Zool. Jahrb., Abt. f. Anat., Bd. 15, 1, **1901**.

II.

Malariaparasiten.

a) Die menschlichen Malariaparasiten.

Von

Dr. **Reinhold Ruge,**

Marine-Generalarzt und Professor an der Universität Kiel.

Mit 2 farbigen Tafeln, 1 Mückenflügeltafel und 82 Abbildungen im Text.

Dem Zwecke des Buches entsprechend sollen Geschichte der Malariaforschung, Verbreitung, Entwickelungs- und Uebertragungsweise der Malariaparasiten, Epidemiologie, sowie die Pathogenese der Malariafieber ausführlich, die hygienischen Beziehungen der Malariaparasiten aber nur kurz abgehandelt werden. Daher kann das letztere Kapitel auch keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen, sondern nur als eine allgemeine Uebersicht der wichtigsten Tatsachen gelten.

I. Geographisches und Geschichtliches.

A. Geographisches.

Die Malariaparasiten finden sich in einer Zone, die von 40° S bis 60° N reicht. Allerdings sind sie in diesem ungeheueren Raume nicht gleichmäßig verteilt. Während sie an den Grenzen dieses Gebietes nur hin und wieder in seltenen Einzelfällen beobachtet werden, kommen sie in manchen Gegenden zwischen den Wendekreisen, z. B. Kamerun, Nigerdelta, Ost- und Zentralafrika, Sierra Leone oder Neu-Guinea, so häufig vor, daß sie den nosologischen Charakter dieser Länder bestimmen.

Weiterhin muß hervorgehoben werden, daß die Malariaparasiten h a u p t s ä c h l i c h an niedrigen, sumpfigen Küsten oder in Gegenden gedeihen, die einen wasserreichen Untergrund haben. Worin das seinen Grund hat, werden wir später sehen.

Allerdings kommen sie auch in wüstenartigen Ländern, z. B. in Aegypten und im Karst vor, und zwar im ersteren Land auf scheinbar trockenem Sande, im Karst auf scheinbar wasserlosem Felsboden. Näheres hierüber wird im Kapitel „Epidemiologie" mitgeteilt werden. In den Gebirgen reichen sie nur bis zu einer ganz bestimmten Höhenlage, die je nach der Lage der Gebirge zum Aequator verschieden ist.

Verhältnismäßig frei oder ganz frei von Malariaparasiten k ö n n e n — selbst in den Tropen — Inseln sein. Es läßt sich darüber, wie weit eine Insel vom Festland entfernt sein muß, um malariafrei zu sein, keine allgemein gültige Angabe machen. Es sind dabei lokale Einflüsse maßgebend.

a) Verbreitung der Malariafieber auf der Erdoberfläche.

1. Europa. In Europa ist die Malaria sehr verschieden stark verbreitet. Neben Ländern, die fast ganz frei von ihr sind, wie z. B. England, finden wir andere, die schwer unter der Malaria zu leiden haben. Wenig Malaria finden wir im nördlichen Europa. In den russischen Ostseeprovinzen (Umgebung von Riga [Bertels]), in manchen Gegenden von Südschweden, Nordwestdeutschland (nordwestdeutsche Marschen) und der deutschen Ostseeküste ist die Malaria keine seltene Erscheinung, in Thüringen *) aber sehr selten. Allerdings tritt sie nach den Angaben Schoos' in Holland seit 1897 wieder ziemlich intensiv auf — in Krommenie (Nordholland) 20 Proz. Infizierte — und reicht nach den Angaben von Argutinsky in Rußland endemisch bis über Petrosawodsk (62° n. B.) hinaus.

Aber schon in Mitteleuropa nimmt die Malaria recht erheblich zu. Wir finden sie häufiger in der Umgebung Wiens, ferner in Ungarn, namentlich im Sau- und Donautal und in Siebenbürgen. Nach Krumpholz stellte sich 1899 die Malariamorbidität in den einzelnen österreichischen Garnisonen folgendermaßen: Radkersburg 24,81 Proz., Czakathurn 23,68 Proz., Peterwardein 21,75 Proz., Petrinja 17,52 Proz., Pola 17,17 Proz., Semlin 14,97 Proz., Esseg 12,74 Proz., Agram 10,73 Proz., Hermannstadt 4,21 Proz., Zara 3,39 Proz., Temesvár 3,27 Proz., Graz 2,86 Proz., Sarajevo 2,17 Proz., Budapest 2,07 Proz., Krakau 2,05 Proz., Preßburg 1,78 Proz., Lemberg 0,88 Proz., Wien 0,54 Proz., Prag 0,11 Proz., Innsbruck 0,06 Proz. Im südlichen Rußland herrscht sie aber über weite Strecken und bildet bereits ausgedehnte Herde. Ebenso ist das der Fall südlich der Alpen. Auch die istrische Küste — z. B. in San Michele di Leme bei Rovigno sind nach Schaudinn 50—60 Proz. der Einwohner malariainfiziert — und die lombardische Ebene sind intensive Malariaherde, ebenso die ganze Küste von Dalmatien. Herzegowina, Bosnien, Serbien, Rumänien (Dobrudscha), Bulgarien (Täler der Maritza und Tundscha) weisen Malariaplätze der schlimmsten **) Art auf, ebenso Griechenland, wo die wasserreichsten Provinzen (das sind nach Savas: Elis, Argolis, Phthiotis, Aetolien, Akarnanien, Achaja und Korinth) auch diejenigen sind, die am schwersten unter der Malaria zu leiden haben, z. B. hat Marathon 90 Proz. Infizierte zur Fieberzeit, ebenso Neu-Anchialos am Golfe von Volo (nach Cardamatis). Dasselbe gilt von Süd- und Mittelitalien, während Südfrankreich ***) weniger heimgesucht ist. In Spanien gilt das Delta des Ebro als eine besonders malariareiche Gegend, und im Kaukasus sind zahlreiche Täler wegen der dort herrschenden Malaria zeitweise unbewohnbar.

Besonders schwer heimgesucht von Inseln sind Korsika — die Ebene von Aléria ist der Malaria wegen im Sommer unbewohnbar —, ferner Sardinien und Sizilien. In neuester Zeit ist auch auf Malta endemische Tertiana festgestellt worden (Zammit und Sciclüna).

2. In Afrika haben wir eine intensive Malaria an der ganzen Nordküste, namentlich den Flußtälern entlang und in den quellenreichen Oasen der Sahara. So finden wir nach den Angaben von Ed. und Et. Sergent in Montebello (Depart. Algier) zur Fieberzeit 95 Proz. und in Aïn-Tedeles (Depart. Oran) gar 100 Proz. der Einwohner malariainfiziert. In der Oase Biskra schwankt die Malariainfektion der Einwohner in den verschiedenen Ortschaften zwischen 0 und 68 Proz., je nach dem Wasserreichtum des Landes. Viel schlimmer aber haust die Malaria an der afrikanischen Westküste. Von Senegambien beginnend, erstreckt sich ihr Gebiet nach Süden entlang bis zu den wasserlosen Küstenstrecken von Deutsch-Südwestafrika. Aber auch hier finden wir die Malaria nicht nur etwa an den Küsten, sondern den großen und kleinen Flußläufen folgend, erstreckt sie sich in mehr oder weniger intensiver Weise über das ganze afrikanische Binnenland, den Sudan und Aequatorialafrika. Besonders berüchtigt an der Westküste sind Plätze wie Bathurst, Freetown, Bissao, Cape Coast Castle, Lagos, Old Calabar, überhaupt die Oelflüsse, Kamerun, Gabun, die Kongomündung †), Dondo am Quanza usw. Auch die Küste und das Innere

*) Nur noch in Weißensee und an der Sachsenburger Pforte werden vereinzelte Tertianfieber beobachtet.

**) Im Kreise Burgas eine Mortalität von 78 pro Mille vorwiegend durch Malaria bedingt (Mollow).

***) Der Hauptherd der Malaria in Nordfrankreich ist die Vendée (Sergent).

†) In Boma nach Dutton, Everett und Todd 100 Proz. Kindermalaria (Liverpool School Trop. Med. Mem. XX).

von Benguella und Mossamedes (WELLMAN), sowie der nördliche und östliche Teil von Deutsch-Südwestafrika weisen ausgedehnte Malariagegenden auf. Im südlicheren Teil von Deutsch-Südwestafrika finden wir die Malaria nur in einzelnen an Flüssen gelegenen Plätzen, wie z. B. in Franzfontein (VAGEDES), und Gobabes (am schwarzen Nosob), während Windhoek*) und Okombahe nach Angabe einzelner Autoren malariafrei ist. Entsprechende Verhältnisse treffen wir im Innern von Südafrika. So hatten wir z. B. bis jetzt die Malaria im Kaplande und in Natal nur in milder Form und auch nur entlang den Flußläufen, bis 1905 eine intensive Malariaepidemie in Durban (HILL und HAYDON) ausbrach. Im Zululand wird die Malaria schon häufiger, und von da weiter hinauf nach Norden bis zum Roten Meer (Massauah ist malariafrei) ist die ganze Küste Ostafrikas (Mosambique, Britisch-Zentral-afrika, Deutsch-**) und Englisch-Ostafrika, Italienisch-Ostafrika, Englisch-Somaliland) ein einziger großer Malariaherd. Nur da, wo trockene unbewohnte Steppe sich ausdehnt, fehlt die Malaria. Aber selbst in der Somalisteppe findet sich entlang den periodischen Flußläufen, sobald dort ständige Siedelungen vorhanden sind, die Malaria, um am wasserreichen Fuße des Abessinischen Berglandes (Djeldessa) in ausgedehntem Maße aufzutreten (ELLENBECK-HILDEN). Abessinien selbst ist in einer Höhe von 2000 m ab frei von Malaria. So ist z. B. seine Hauptstadt Adis-Abeba — 2500 m hoch — malariafrei. Aber alle die tiefer gelegenen Flußtäler (Harasch) und Seengebiete (Abbaja- und Ganjulesee) sind schwer von der Malaria heimgesucht. Auch weiter im Innern Afrikas finden wir überall die entsprechenden Verhältnisse: im Tieflande, in den stark bewohnten Flußtälern haust die Malaria. Berüchtigt in dieser Beziehung ist das Gebiet der großen zentralafrikanischen Seen***) und dasjenige des weißen Nils (Gondokoro), die von ihm gebildete ausgedehnte Sumpflandschaft (Meschra-el-Rek) und das ganze Bahr-el-Ghazal. Aber auch in Aegypten, z. B. im Nildelta, haben wir noch viel Malaria. Von den der westafrikanischen Küste vorgelagerten Inseln sind die Kanarischen Inseln frei von endemischer Malaria, während auf den hohen, felsigen, zum Teil wüstenartigen Kapverdischen Inseln die Malaria vorhanden ist (ZIEMANN). Nach DUTROULAU ist die kleine, dem Senegal vorgelagerte Insel Gorée malariafrei, während die dem Kamerungebirge gegenüberliegende große Insel Fernando Po verseucht ist.

Einen intensiven Malariaherd stellt auch die an der Ostküste von Afrika gelegene große Insel Madagaskar dar, und zwar nicht nur in bezug auf ihre Küsten, sondern auch in bezug auf das hochgelegene Innere. Die auf dem Hochlande 1903 einsetzende schwere Malariaepidemie ist noch nicht wieder völlig erloschen. Aber auch in diesem intensiven Malariaherde finden sich freie Plätze. So ist z. B. nach DRAGO die in der St. Augustin-Bai $23^1/_2{}^0$ s. Br. gelegene kleine $^5/_4$ km lange Sandinsel Nossi-Ve malariafrei, nach LAVERAN Ilot indien auf der Westküste etwa $19^1/_2{}^0$ s. Br., ebenso Bélo-sur-mer. Aber die Provinz Imérina auf dem Hochplateau, 1200—1350 m, ist in ihrem südlichen Teil ebenso schwer von Malaria durchseucht wie die an der Nordwestküste gelegene Landschaft Mevatanana. Während Fort Dauphin an der Südostecke der Insel nur wenig von Malaria zu leiden hat, ist die nördlich anschließende Landschaft Farrafangana ein intensiver Malariaherd. Die Seychellen und Grande Comore sind malariafrei. Aber die Bevölkerung der Inseln Mayotte, Réunion und Mauritius wird von der Malaria dezimiert. Die südlich der Malediven im Indischen Ozean (70^0 s. Br., 72^0 ö. L.) liegende kleine Insel Diego Garcia (Chagos-Archipel) ist nach MANSON hingegen malariafrei.

3. Auch in Asien finden wir die Malaria weit verbreitet. Ueber ihre Ausdehnung in Kleinasien, Syrien, Arabien†) und Persien fehlen nähere

*) Nach dem Generalsanitätsbericht für die Schutztruppen kommt in Windhoek Malaria vor. Es läßt sich aber nicht erkennen, ob es sich um endemische Malaria oder eingeschleppte Fälle handelt. Als frei von Malaria werden in dem genannten Berichte für 1901/02 bezeichnet: Keetmanshop, Okahandja, Otjimbingwe.

**) Die an der Südostseite der großen Insel Mafia (Deutsch-Ostafrika) gelegene kleine Insel Tschole ist malariafrei und wurde schon lange von den Arabern als Gesundheitsstation benutzt (R. KOCH).

***) Nach BECK ist in Muansa an der Südspitze des Victoriasees jedes Kind bis zum 7. Lebensjahr malariainfiziert.

†) Der bekannte englische Hafen von Aden ist zwar malariafrei, aber das dicht dabei gelegene Lahadj ist ein Malarianest ersten Ranges (ELLENBECK-HILDEN).

Angaben. Wir wissen nur, daß die Malaria dort in ausgedehnten Distrikten auftritt, ebenso wie in Mesopotamien und Innerasien. Ueber Turkestan hat seiner Zeit Marc berichtet, daß dort die Malaria weit verbreitet ist und stellenweise eine hohe Mortalität aufweist. So starben in Jolotan, unweit Merw, 1891 fast $^{1}/_{3}$ der Bevölkerung an Malaria. In Jerusalem hat die Bevölkerung zum Teil stark unter der Malaria zu leiden (Cropper). Wie weit die Malaria nördlich nach Sibirien hineinreicht, ist nicht bekannt. Genaue Berichte liegen über Vorder- und Hinterindien*), über den Malaiischen Archipel, die Philippinen und die Insel Formosa vor. Alle die genannten Länder und Inseln gehören zu den intensivsten Malariaherden der Erde. Selten ist die Malaria nur auf einzelnen der kleinen Molukken, z. B. auf Ternate mit seinem Kalkboden. Aber schon auf Ceram tritt sie wieder stärker auf. In Celebes ist die Malaria verschieden verteilt. Wir finden hier Plätze mit wenig Malaria, wie z. B. Gorontalo und schwer verseuchte wie Tomini, Bangko, Paré-Paré und Madjene. Allerdings gibt es auch Gegenden und Plätze in Asien, die an Malariamorbidität der westafrikanischen Küste nur wenig oder gar nichts nachgeben, z. B. das Terai, ferner Assam oder Plätze in den vereinigten Malaienstaaten, wie z. B. Klang. Auch die dem Golf von Martaban gegenüberliegenden Andamanen sind schwer von Malaria heimgesucht. In Siam, Cambodscha, Tonking und Südchina finden wir ebenfalls die Malaria noch weit verbreitet, während sie im nördlichen China an Stärke allmählich abnimmt. So hebt der Mar.-San.-Bericht 1901/02 hervor, daß namentlich im Yangtsetale eine ausgebreitete Malariaendemie unter den Chinesen herrschte, in Tientsin und Taku aber nur einzelne Fälle vorkamen. In ähnlicher Weise liegen die Verhältnisse in Japan. Im südlichen Japan haben wir noch recht viel Malaria, im nördlichen hingegen sehr viel weniger. Der nördlichste Punkt an der ostasiatischen Küste, der noch eine intensive Malaria aufweist, ist die Südspitze der großen Insel Sachalin (Mine).

4. In Amerika finden wir die Malaria nördlich bis nach Kanada, auch in der Umgebung von Baltimore, Philadelphia und New York ist sie keineswegs selten, nimmt aber nach Süden erheblich zu und erreicht an der Küste des Mexikanischen Golfes**), sowie an denen von Mittelamerika und dem nördlichsten Südamerika ein Maximum. Bekannt als Malariaherde sind Guyana sowie das Tal des Amazonenstromes und seiner Nebenflüsse. So ist neuerdings am oberen Madeira-Mamore ein Herd schlimmster Malaria bekannt geworden. Aber auch an der ganzen Ostküste hinunter bis Santos finden sich Gebiete mit intensiver Malaria. Die Stadt Rio de Janeiro ist nach Fajardo frei von endemischer Malaria. Etwa auf der Breite von Buenos Aires verschwindet sie, um auf der Westküste erst wieder in Peru an Bedeutung zu gewinnen.

Auch auf den großen und kleinen westindischen Inseln ist sie — mit wenigen Ausnahmen — heimisch und stellenweise ganz außerordentlich stark verbreitet. Als malariafrei sind bis jetzt die westindischen Inseln Barbados und Barthélemy (Butin) befunden worden.

5. Ueber die Verbreitung der Malaria in Australien sind wir noch wenig unterrichtet. Wir finden die Malaria am Golf von Carpentaria und an der Ostküste entlang bis Brisbane, weiter nach Süden zu nimmt sie ab und verschwindet in den dicht besiedelten Strecken von Neusüdwales, Viktoria und Südaustralien. Ueber Westaustralien fehlen entsprechende Nachrichten. Neuseeland ist angeblich malariafrei.

Die Inselwelt des Stillen Ozeans verhält sich der Malaria gegenüber verschieden. Im allgemeinen kann man sagen, daß die großen Inseln malariainfiziert und nur die kleinen zum Teil malariafrei sind. Als ein Malariaherd intensivster Art ist Neuguinea bekannt. Aber während die der Nordküste von Neuguinea vorgelagerten Anachoreten- und Hermitinseln malariafrei sind, ebenso die dem Festlande in der Nähe von Finschhafen vorgelagerten Tamiinseln, sind die Matyinseln und die L'Echiquiergruppe malariadurchseucht (Dempwolff). Ferner sind malariadurchseucht die großen Inseln des Bismarckarchipels, Neupommern und Neumecklenburg und die zu diesem Archipel gehörigen kleinen Frenchinseln, ebenso die Salomoninseln. Die kleine, der Gazellehalbinsel (Neupommern) vorgelagerte Insel Matupi ist aber von endemischer Malaria frei. Das große Neukaledonien ist ebenfalls frei von Malaria. Auf den in bezug auf Flächeninhalt viel kleineren Neuen Hebriden ist die Malaria weit verbreitet, fehlt

*) Rogers gibt für Nowgong (Assam) 80—90 Proz. Kindermalaria an.

**) Nach Woldert ist in Texas etwa jeder 12. Mensch malariakrank. Journ. Americ. med. Assoc., Vol. 11, 28. III. 1906.

hingegen wieder auf Tahiti, auf den Fidschi- (Bachman), Samoa-, Sandwichs- und Marschallinseln, sowie auf den Karolinen, Ladronen, Marianen und Marquesas. Wenigstens fand O'Neill Atuona auf den Marquesainseln malariafrei. Auch die Weihnachtsinsel (Allan) und die Insel Guam (M'Cullough & Angeny), sind malariafrei. Ueber Ralick, Ratak, Tarawa, Lagunen-, Phönix-, Tokelau-, Freundschafts-, Cook-, Gesellschafts- und Tuamotu-Inseln waren mir keine Berichte zugängig.

b) Verbreitung der einzelnen Fieberarten.

Allgemeines. Ueber die Verbreitung der einzelnen Fieberarten sind wir erst in einigen Erdstrichen unterrichtet. Im allgemeinen läßt sich so viel sagen, daß die Tertiana an der Peripherie des Verbreitungsgebietes die bei weitem vorherrschende Fieberform ist, während das Tropenfieber gegen den Aequator hin erheblich zunimmt und in manchen tropischen Gegenden so überwiegend vorkommt, daß die anderen beiden Fieberarten vollkommen nebensächlich erscheinen. Das ist z. B. mit verschwindenden Ausnahmen an der ganzen westafrikanischen Küste der Fall.

Eine besondere Stellung nimmt die Quartana ein. Die Quartana ist diejenige Fieberart, die am seltensten ist. Dazu kommt, daß sie nicht wie die Tertiana von den Polen nach dem Aequator hin allmählich abnimmt, sondern daß sie herdweise auftritt. Auf der nördlichen Halbkugel ist ihre eigentliche Verbreitungszone das Mittelmeergebiet. Im Tropengürtel erscheint sie ausgesprochen herdweise. An der westafrikanischen Küste tritt sie nur in Bathurst und an der Goldküste stärker hervor, erscheint aber auffällig häufig auf der westindischen Insel Antigua (Freemann, zit. nach Manson), ferner in Nordbengalen (Hope), wird in Assam viel häufiger als die Tertiana angetroffen, ist aber auf den Sundainseln nur an einzelnen Plätzen häufig, um an der Nordküste von Deutsch-Neuguinea wieder häufiger zu werden und schließlich auf der zu den Frenchinseln (Bismarckarchipel) gehörigen Insel Merite als alleinherrschende Fieberform aufzutreten.

Im besonderen stellen sich die Verhältnisse etwa folgendermaßen:

1. Europa. Im nördlichen Europa ist die Tertiana die fast allein auftretende Fieberform, die Quartana ist selten. So fand z. B. Schoo unter Hunderten von Tertianen in Nordholland keine einzige Quartana, während sie in Südholland vorkommt. Das Tropenfieber fehlt vollkommen und tritt in Mitteleuropa erst südlich einer Linie auf, die von den Alpen und Karpathen gebildet wird. So finden wir endemisches Tropenfieber schon in Klausenburg 47° n. B. (Jancsó). In Teslič (Bosnien) fand Hovorka Tertiana: Quartana: Tropica = 13:16:14. In Szerb-Csanád an der Maros (Ungarn) kommt nach Koreck sehr viel Tertiana, nur einzelnes Quartana- und Tropicafieber vor; in Pola nach Liehm 62,3 Proz. Tertiana, 8,3 Proz. Quartana, 29,4 Proz. Tropica, in San Michele di Leme bei Rovigno nach Schaudinn Tertiana: Quartana:Tropica = 27:2:8 (1901); im Jahre 1902 aber = 6:8:10 und viel Mischinfektionen. In Südeuropa hingegen nimmt das Tropenfieber (Sommer-Herbstfieber der Italiener) bereits eine dominierende Stellung ein. Italien und Griechenland sowie die Dobrudscha haben besonders schwer unter ihm zu leiden.

2. Asien. In Jerusalem finden sich nach Cropper Tertiana 20 Proz., Tropica 68 Proz., Quartana 4 Proz., nicht zu bestimmen 8 Proz. Nach Hope stellt sich in Pabna (Nordbengalen) das Verhältnis Tertiana : Tropica : Quartana = 217:547:933; in Ceylon nach Fernando 99 Proz. Tropica, 1 Proz. Tertiana, 0 Proz. Quartana. In Port Blair (Andamanen) fast nur Quartana und Tertiana (Christophers). In Niederländisch-Indien haben wir nach Kiewiet de Jonge für Java folgende Zahlen: Tertiana 36,7 Proz., Quartana 5,6 Proz., Tropica 51,6 Proz., Mischinfektionen 6,1 Proz.; nach Kunst: Tertiana 44,6 Proz., Quartana 3,4 Proz., Tropica 48 Proz., Mischinfektionen 4 Proz.; nach Abrahamsz in Sindanglaia (Java): Tertiana : Quartana : Tropica = 1:17:9 mit einzelnen Mischinfektionen; nach von dem Borne in Magelang (Java): Tertiana 64,8 Proz., Quartana 1,8 Proz., Tropica 29,7 Proz. mit 3,6 Proz. Mischinfektionen. In Koepang (Timor) und auf Amboina herrscht die Malaria stark, auf letzterer Insel meist Tertiana (Geneesk. Tijd. Nederl. Indië, 1903, Deel XLIII, p. 181, 71/2, 699), in Banda ist die Malaria hingegen schwächer vertreten, erscheint vorzugsweise zur Zeit des SW.-Monsums und besteht vorwiegend in Tertian-, sehr viel weniger in Quartanfiebern, während die Tropica fehlt (Louwerier). Auf Ceram ist viel Malaria (derselbe). Auf den Philippinen haben wir nach Craig Tertiana 22,5 Proz., Quartana 0,5 Proz., Tropica 77 Proz.; in Bangkok nach Campbell Highet Tertiana 73 Proz.,

Quartana 0 Proz., Tropica 27 Proz.; in Selangor nach Travers Tertiana: Tropica = 25,5 Proz. : 72,5 Proz., 2 Proz. Mischinfektionen. Quartana fehlt; in Hongkong nach Beil und Steward Tertiana 11,4 Proz., Quartana 0,4 Proz., Tropica 83,2 Proz., Mischinfektionen 5 Proz.; in Shanghai nach Dansauer fast nur Tertiana, 7 Proz. Tropica, keine Quartana. In Hosan (Insel Formosa) nach Tsuzuki stellt sich Tropica auf 89,4 Proz., Tertiana auf 8,5 Proz., Mischinfektionen zwischen beiden auf 2,1 Proz. Im Jangtsetale herrscht laut Mar.-San.-Bericht 1901/02 vorwiegend Tertiana. Olpp gibt für Tungkun (Südchina): Quartana 37,4 Proz. Tertiana 24,4 Proz., der Rest Tropica. Miyajima & Hirano fanden in Japan nur Tertiana.

3. Afrika. In Nordafrika ist durchschnittlich das Tropenfieber die vorherrschende Fieberform. Die Quartana ist nach den Angaben Braults in der Kabylie verhältnismäßig häufig, die Tertiana steht der Tropica nur wenig nach. In Westafrika aber: Senegambien, Goldküste, Lagos, Kamerun*) bis hinunter nach Deutsch-Südwestafrika beherrscht die Tropica das Bild vollkommen. Wellman fand in Bihé (Benguella) fast nur Tropica. Tertiana und Quartana kommen nur in einzelnen Fällen zur Beobachtung. Anders liegen die Verhältnisse auf den der Westküste vorgelagerten Kapverdischen Inseln. Ziemann fand in Porto Grande nur Tertiana. Tropica und Quartana fehlen. In Bathurst (Westafrika) fand Dutton 31,8 Proz. Quartana, 2,6 Proz. Tertiana und 65,6 Proz. Tropica. In Togo stellt sich das Verhältnis von Tertiana : Tropica : Quartana = 0 : 148 : 16 (Krüger). In Südwestafrika hingegen findet sich nach Vagedes (Franzfontein) und Berg fast nur Tropica. Tertiana ist selten**). Quartana fehlt. In Natal (Durban) bei der Epidemie von 1905 wurden 20 Proz. Tropica und 80 Proz. Tertiana beobachtet. Für Deutsch-Ostafrika haben sich nach den Untersuchungen von R. Koch, Panse und Ollwig folgende Zahlen ergeben: R. Koch***) 63 Fälle von Tropica, 7 Fälle von Tertiana, 1 Fall von Quartana†), 2 Mischinfektionen (Tropica + Tertiana). Tanga: Tertiana 15,3 Proz. Tropica 82 Proz., Quartana 3,2 Proz. [Panse]††). Dar es Salam: Tertiana 4 Fälle, Tropica 53 Fälle, Quartana 7 Fälle. Hinterland von Dar es Salam: Tertiana 7,5 Proz., Tropica 80,5 Proz., Quartana 12 Proz. (Ollwig). In Uganda ist nach Castellani und Low die Tropica die verbreiteste Fieberform. Tertiana ist selten, Quartana fehlt. Entsprechendes berichtet Hearsey. Auf den Sese-Inseln des Victoriasees fand Beck 74,5 Proz. Tropica, 11,5 Proz. Quartana und 9 Proz. Tertiana. Nach Balfour kommt im Sudan und namentlich im Gebiet des Bahr el Ghazahl die Quartana nicht vor. Die Tropica überwiegt die Tertiana bei weitem.

4. Amerika. Ueber Amerika waren mir nur wenig Berichte zugängig, die prozentuarische Verhältniszahlen der einzelnen Fieber gaben. Bemerkenswert ist, daß sowohl in New York als auch in San Francisco das Tropenfieber seit dem spanisch-amerikanischen Kriege endemisch aufgetreten ist. Während ferner nach Hartsock in Puerto Rico nur Tropica und Tertiana vorkommen†††) tritt nach Fremann (zit. nach Manson) in Antigua die Quartana auffallend häufig auf. Auf St. Lucia hingegen fehlt sie wiederum fast ganz, und das Tropenfieber ist nach den Untersuchungen von Gray und Low die vorherrschende Fieberform. Das Verhältnis stellt sich Tropica : Tertiana : Quartana = 55 : 6 : 1; in Panama nach Brewer: Tropica 47 Proz., Tertiana 48 Proz., Quartana $^1/_4$ Proz., Mischinfektionen $4^3/_4$ Proz. Auch nach Kendall ist Tropica dort vorherrschend. In Mérida (Yucatan) ist nach Seidelin die Tropica vorherrschend, Tertiana seltener, Quartana vereinzelt. In Manaos am Amazonenstrom kommt nach Thomas nur Tropica und Tertiana vor, Quartana fehlt. In Französisch-Guyana (Brimont) stellt sich das Verhältnis von Tropica: Tertiana: Quartana = 53 : 40 : 3. Im Acregebiet (Grenze zwischen Bolivia und

*) Der Marine-Sanitäts-Bericht 1901/02 gibt für Kamerun an: „Wolf“ Tertiana : Tropica : Quartana = 1 : 20 : 3, auf „Habicht“ eine Tertiana und sonst nur Tropica.

**) Nach dem Sanitätsbericht der Schutztruppe (1901/02) ist Tertiana nicht so selten.

***) Reisebericht 1898, S. 95.

†) Stammte wahrscheinlich nicht aus Deutsch-Ostafrika.

††) Nach den Medizinalberichten stellten sich in Tanga die Verhältnisse 1908/09 Tropica : Tertiana : Quartana = 9,5 : 2,4 : 3,9.

†††) Nach dem Bericht der Anämie-Kommission (Anemia in Porto Rico, San Juan 1904) herrscht die Tertiana bei weitem vor. Tropica wird nur an einzelnen Plätzen angetroffen.

Brasilien) 58 Proz. Tertiana, 23 Proz. Tropica, 14 Proz. Quartana, 5 Proz. Mischinfektionen (WALBAUM, Menses Arch., Bd. 16, Beiheft 3).

5. Australien und Ozeanien. Aus den deutschen Schutzgebieten liegen folgende Beobachtungen vor. R. KOCH fand auf der zu den Frenchinseln (Bismarckarchipel) gehörigen Insel Merite nur Quartana. DEMPWOLFF fand die Insel Maty (Nordküste von Neuguinea) nur mit Tropica infiziert, in der Astrolabe-Bay (Neuguinea) $^{2}/_{6}$ Tertiana, $^{3}/_{6}$ Quartana, $^{1}/_{6}$ Tropica; am Hüongolf (Neuguinea) Tertiana : Quartana : Tropica = 6 : 4 : 3; auf der Gazellehalbinsel (Neupommern) Tertiana : Quartana : Tropica = 10 : 8 : 1.

B. Geschichtliches.

Von den Anschauungen und Ideen, die vor der Entdeckung der Malariaparasiten über das Zustandekommen der Malariafieber herrschten, will ich nicht sprechen. Denn das würde zu weit führen.

Ich will vielmehr gleich mit der Entdeckung der Malariaparasiten beginnen, hieran in chronologischer Folge die Entwickelung von der Lehre der Malariaparasiten anschließen und erst am Schluß kurz die Arbeiten derjenigen Autoren besprechen, die das Vorhandensein der Malariaparasiten leugneten oder noch leugnen.

Am 6. November 1880 sah **A. Laveran**, damals noch französischer Militärarzt, in Constantine zum erstenmal die Malariaparasiten im Blute eines Fieberkranken, und zwar fand er in diesem Falle nicht nur die ungeschlechtlichen Formen, die er corps sphériques pigmentés nannte, sondern auch die geschlechtlichen (Halbmonde und namentlich Geißelformen). Die letzteren Formen überzeugten ihn, daß er es mit einem lebenden Organismus zu tun hatte. Wegen der geißeltragenden Form nannte er den Malariaparasiten anfangs Oscillaria malariae, gab aber diesen Namen bald als nicht passend wieder auf. Er berichtete über seine Entdeckung zunächst in der Acad. de méd. unter dem 23. November und 28. Dezember 1880, sowie unter dem 25. Oktober 1881. Dieser ersten Mitteilung folgten in den Jahren 1881 und 1882 noch 5 weitere. Ich führe diese literarischen Daten deshalb so genau an, weil später, wie wir gleich sehen werden, LAVERAN die Priorität der Entdeckung streitig gemacht wurde.

Die LAVERANsche Entdeckung wurde 1882 von RICHARD als erstem bestätigt. Erst ein Jahr später begannen die Italiener sich der Malariaparasitenforschung anzunehmen, obgleich LAVERAN bereits 1882 in Rom gewesen war und dort MARCHIAFAVA und CELLI seine Entdeckung demonstriert hatte. 1884 erschien das vorzügliche Buch LAVERANS, Traité des fièvres palustres, und daraufhin schrieb ihm MARCHIAFAVA, daß das einzige, was sie (MARCHIAFAVA und CELLI) für Parasiten halten könnten, durch Methylenblau gefärbte Körnchen wären, ähnlich Mikrokokken, die sich manchmal zahlreich in den roten Blutkörperchen fänden (also wahrscheinlich die EHRLICHsche basophile Körnung). Die pigmentierten Gebilde aber, die LAVERAN (1898, S. 42) als Parasiten beschrieben hätte, wären nichts weiter als degenerierte und pigmentierte rote Blutkörperchen. MARCHIAFAVA & CELLI verteidigten auch noch 1884 auf dem Kongreß in Kopenhagen den Bacillus malariae, nahmen aber trotzdem im Jahre 1888 die Priorität der Entdeckung der Malariaparasiten für sich in Anspruch. Ich will daher diesen Prioritätsstreit gleich hier einschieben und erst dann in der Chronologie der wichtigeren Arbeiten fortfahren.

Der Artikel, in dem MARCHIAFAVA & CELLI die Priorität der Entdeckung LAVERAN streitig machen, ist überschrieben: Notes sur les études modernes de l'étiologie de la fièvre malarienne par M. M. MARCHIAFAVA et CELLI (1888, S. 306). Hier wird ausgeführt, daß LAVERAN den Autoren mit einem HARTNACKschen Mikroskop Okular 3, Obj. 7 nichts weiter als pigmentierte runde oder anders geformte Körperchen zeigen konnte, die keine weißen Blutkörperchen gewesen wären. Das wäre nichts Neues gewesen. Das hätten schon FRERICHS, KELSCH und andere gesehen. Trotz der Versicherung LAVERANS wären das keine Parasiten gewesen. Sie (die Autoren) hätten schon 1883 die Malariaparasiten beschrieben und LAVERANS Traité des fièvres palustres wäre erst 1884 erschienen (daß 1880—1883 bereits 8 Abhandlungen LAVERANS über die Malariaparasiten erschienen waren, wird nicht gesagt). Auf dem Kongreß in Kopenhagen hätten sie zwar noch den Bacillus malariae verteidigt, aber nie behauptet, daß er im Blute zu finden wäre! In dieser Weise geht es fort. Auf diesen Prioritätsstreit noch weiter einzugehen, hat heute keinen Zweck mehr. Denn das Urteil darüber ist längst gesprochen. **Laveran gilt zurzeit mit vollem Recht als der Entdecker der Malariaparasiten.**

In den Arbeiten von MARCHIAFAVA & CELLI aus den Jahren 1883 und 1885 wurde dargelegt, daß der Malariaparasit, den sie 1885 mit dem Namen „Plasmodium malariae“ *) (1885, S. 787) bezeichnet hatten, sich wahrscheinlich durch Teilung vermehrte, daß er nichts mit den Geißeln, die LAVERAN für die vollentwickelten Malariaparasiten erklärt hatte, zu tun hätte und daß es mehr als wahrscheinlich wäre, daß LAVERAN die von den Autoren in Gestalt kleiner blauer pigmentierter Flecke angeblich zuerst beschriebene, eigentliche Form des Malariaparasiten gar nicht gesehen, sondern Vakuolen in den Blutkörperchen dafür gehalten hätte **). Ein gewisser Unterschied zwischen pigmentierten und nicht pigmentierten Formen der Malariaparasiten wird zwar schon gemacht, auch die Teilungsformen als solche werden schon richtig vermutet, aber erst **Golgi** legte im Herbst 1885 den Entwickelungsgang der Quartanparasiten klar und vervollständigte seine grundlegenden Arbeiten durch Entdeckung des Entwickelungsganges der Teritianparasiten und ihres Verhältnisses zum Fieberverlauf (1886). In den nächsten Jahren stand vorwiegend die durch die Arbeiten GOLGIS in Fluß gekommene Frage, ob man es mit einer oder mehreren Malariaparasitenarten zu tun hätte, im Vordergrund des Interesses. Die Folge dieser Arbeiten war, daß MARCHIAFAVA & CELLI 1890 den Parasiten des Sommer-Herbstfiebers (Tropenfieberparasiten), von den großen Parasitenarten abtrennten.

Italienische Forscher, und unter diesen zuerst MARCHIAFAVA & CELLI (1885, S. 795), versuchten die Frage der Unität und Pluralität der Malariaparasiten auf experimentellem Wege zu lösen. Da bereits GERHARDT im Jahre 1884 gezeigt hatte, daß sich die Malariafieber durch Einspritzen von Malariablut übertragen ließen, so benutzten die genannten Autoren diese Erfahrung und impften Gesunde mit Malariablut. Es gelang wiederholt bei den Geimpften durch Bluteinspritzung denselben Fiebertypus wieder zu erzeugen, an dem der Stammimpfling litt. Indes es wurde doch auch über eine Reihe von Fällen berichtet, in denen das nicht gelungen war. Das hatte, wie sich später herausstellte, seinen Grund darin, daß der Stammimpfling nicht einwandfrei gewesen war, d. h., daß nicht festgestellt worden war, ob er nicht etwa früher an einer anderen Fieberart gelitten hatte, als diejenige war, an der er zur Zeit krankte, als ihm das Blut zur Impfung entnommen wurde. Dasselbe galt natürlich auch für den Geimpften. Im großen und ganzen sprachen aber die Ergebnisse dieser Impfungen, die von ANTOLISEI & GUALDI, ANGELINI, BACCELLI, BASTIANELLI, BEIN, BIGNAMI, CALANDRUCCIO, MANNABERG, DI MATTEI und SANTORI ausgeführt wurden, für die Dreiteilung der Parasiten. Ueberzeugend für alle Forscher aber waren sie nicht, wie die Einwände LAVERANS (vgl. S. 278) zeigen.

Inzwischen hatte man sich aber auch dem Studium des feineren Baues der Malariaparasiten zugewendet. Die ersten, die nähere Untersuchungen hierüber anstellten, waren CELLI und GUARNIERI (1889), nachdem schon MARCHIAFAVA & CELLI (1885, S. 790) ein Endo- und Ektoplasma am Parasiten unterschieden hatten. Doch konnte in dieser Beziehung nichts erreicht werden, was allgemeine Anerkennung gefunden hätte. Denn es fehlte eine brauchbare Färbemethode. Mit den bis dahin bekannten, konnte man Plasma und Kernsubstanz der Parasiten nicht voneinander trennen. Erst im Jahre 1891 trat **Romanowsky** mit seiner neuen Methode hervor, die gestattete, die Kernsubstanz der Malariaparasiten, das Chromatin, zu färben. Aber diese Methode war vom Zufall so abhängig, daß sie zunächst keine weitere Verbreitung fand. Erst als sie von ZIEMANN (1896) wieider aufgenommen, und durch eine Modifikation ihr Gelingen vom Zufall weniger als vorher abhängig gemacht wurde, kam sie mehr in Aufnahme und wurde dann noch weiter verbessert. Es folgten die dahin zielenden Arbeiten im Berliner Institut für Infektionskrankheiten, die Arbeit von NOCHT, die das eigentliche färbende Agens klarlegte, diejenige von

---

*) Der Name ist nicht gut. „Denn ein Plasmodium oder Syncytium nennt man eine Protoplasmamasse mit eingebetteten Kernen, die nicht in bestimmte Zellterritorien um die einzelnen Kerne abgegrenzt ist. Diese Plasmodien oder Syncytien sind Zellagglomerate. Sie führen rückwärts durch die Stufe der vielkernigen oder Riesenzellen zu den gewöhnlichen einkernigen Elementarorganismen“ (WALDEYER).

**) LAVERAN untersuchte damals nur frisches, ungefärbtes Blut, MARCHIAFAVA & CELLI aber sowohl frisches, ungefärbtes, als auch mit Methylenblau gefärbte Trockenpräparate.

Ruge, bestätigende von Maurer, Berestneff, Stèphanski und diejenigen von Reuter, Leishmann, Wright und namentlich Giemsa.

Während nun durch die genannten Autoren nicht nur die verschiedenen Arten der Malariaparasiten und ihr Entwickelungsgang im menschlichen Körper, sondern auch ihr feinerer Bau klargelegt worden war, schlugen alle Versuche, die Malariaparasiten künstlich zu züchten oder auf Tiere überzuimpfen oder in der Außenwelt nachzuweisen, fehl.

Indessen die zahlreichen in dieser Hinsicht angestellten Untersuchungen hatten doch ihr Gutes. Es wurden auf diese Art eine Reihe von Blutparasiten bei den verschiedensten Tieren entdeckt. Diese Blutparasiten hatten zwar zum Teil eine große Aehnlichkeit mit den menschlichen Malariaparasiten, ließen sich aber doch stets von ihnen unterscheiden.

In welcher Weise diese Untersuchungen über tierische Blutparasiten von einschneidender Bedeutung wurden, werden wir bald sehen. Zunächst übten sie keinen bemerkbaren Einfluß auf die Malariaforschung aus. Es schien vielmehr ein gewisser Stillstand einzutreten. Wohl wurde die Laveransche Entdeckung immer mehr Gemeingut der Aerzte und es gelang mit ihrer Hilfe oft noch da die Diagnose auf Malaria zu stellen, wo das früher nicht möglich gewesen war *), aber trotz und alledem blieben der Infektionsmodus der Malaria in Dunkel gehüllt und die alten epidemiologischen Anschauungen unerschüttert bestehen. Noch 15 Jahre nach der Entdeckung der Malariaparasiten bekämpften sich die alten Uebertragungstheorien genau so wie 15 Jahre vor Laverans Entdeckung. Die einen sagten, die Malaria wird durch die Luft übertragen, die anderen sahen das Wasser als Infektionsträger an. Eine Einigung war nicht zu erzielen. Eine Lösung der Frage durch epidemiologische Beobachtungen gelang nicht. Sie sollte auch nicht durch epidemiologische, sondern durch ganz anders geartete Untersuchungen entschieden werden. Eine dritte bis dahin wenig in den Vordergrund getretene Uebertragungstheorie, „die Malaria-Moskito-Theorie", sollte sich schließlich als die richtige erweisen.

Nachdem, wie eben gesagt, alle Versuche, die Malariaparasiten in der Außenwelt nachzuweisen, fehlgeschlagen waren, oder die scheinbar positiven Erfolge in dieser Hinsicht sich sehr bald als Täuschungen erwiesen hatten — ich erinnere nur an die von Grassi im Nasenrachenraum von Tauben gefundenen Amöben — gab man die Untersuchungen in dieser Richtung schließlich auf und beschäftigte sich wieder mit jenen rätselhaften Formen der menschlichen Malariaparasiten, die von jeher sowohl ihrer Gestalt als auch wegen ihrer Widerstandsfähigkeit gegen Chinin aufgefallen waren, den Halbmonden.

Es wollte lange nicht gelingen, ihre Bedeutung zu ergründen. Italienische Autoren hatten sie anfangs für sterile Gebilde gehalten, die mit der eigentlichen Malariainfektion nichts mehr zu tun hätten und dem Untergang geweiht wären. Dieser Ansicht huldigten namentlich Marchiafava & Celli (1890, S. 1012). Ja, Bignami & Bastianelli behaupteten sogar, daß die Halbmonde während der Apyrexie zerstört würden. Die Ansicht von der Sterilität der Halbmonde erhielt dadurch eine Stütze, daß es selbst mit der von Ziemann verbesserten Romanowskyfärbung gar nicht oder nur mangelhaft möglich war, das Chromatin der Halbmonde zu färben. Erst später, als die Romanowskyfärbung noch wesentlich weiter ausgebildet war, zeigte es sich, daß auch die Halbmonde ein recht gut färbbares Chromatin besitzen.

Weil ferner keine Einigung darüber zu erzielen war, ob die Spindeln und Sphären sich aus den Halbmonden entwickelten oder nicht, so brachte auch die Entdeckung Sacharoffs (1895), daß die Geißeln der Sphären aus Chromtin beständen und somit lebensfähige Gebilde wären, in dieser Beziehung keine Klarheit. Bei einer derartigen Sachlage war es möglich, daß, als die von Manson (1894) aufgestellte Hypothese, daß die Geißelformen die Fortpflanzung der Malariaparasiten außerhalb des menschlichen Körpers vermittelten, sehr an Wahrscheinlichkeit gewann, Bignami den Versuch machen konnte, die Befunde, die er über die biologische Stellung der Halbmonde erhoben hatte, umzudeuten und zu behaupten, daß er die Halbmonde „als nur für den Menschen sterile Formen betrachtet habe und daß in seinen Arbeiten die progressive Entwickelung dieser Idee bis zur definitiven Beweisführung der Tatsache, daß die Halbmonde ihren Lebenszyklus im Organismus des Anopheles claviger vollendeten", zu finden wäre.

---

*) Councilman schrieb: „Der Wert dieser diagnostischen Methode ist für uns nur der des Tuberkelbacillus nachzusetzen." Fortschr. Med., 1885, S. 505.

Dabei hatte BIGNAMI noch 1896 die Hypothese von MANSON, daß die Geißelformen diejenigen Formen wären, die sich in der Mücke weiterentwickelten, lebhaft bekämpft und der Meinung Ausdruck gegeben, daß die Malariafieber wohl durch die Stiche von Mücken übertragen würden, daß sich aber die Mücken wahrscheinlich in sumpfigem Boden mit Malariaparasiten infizierten. Er schrieb damals: „Da es also mehr als unwahrscheinlich ist, daß der Malariaparasit aus dem kranken Menschen in die Außenwelt gelangen muß, um hier seinen Lebenszyklus zu vollenden, so ist es natürlich höchst zweifelhaft, ob wir hoffen dürfen, in diesem hypothetischen Verlassen des Körpers die erste Außenweltphase des Parasiten zu erblicken“ *).

Nun hatte zwar schon LAVERAN bei seinen ersten Untersuchungen den Uebergang von Halbmonden in Spindeln und Sphären beobachtet und war der Meinung gewesen, daß die Geißeln die eigentlichen fertigen Malariaparasiten seien. Er hatte sich auch 1884 der von KING (1883) **) zuerst mit Bestimmtheit ausgesprochenen Hypothese angeschlossen, daß die Mücken die Malariakeime übertrügen, hatte aber bei dem damaligen Stande der Kenntnisse die Funktion, die den Halbmonden und Sphären bei der Fortpflanzung der Malariaparasiten zukommt, nicht erkennen können.

Es ist unmöglich, im Rahmen dieser kurzen Arbeit alle die Ansichten der zahlreichen Autoren, die über die Geißelfäden geschrieben haben, anzuführen. Ich will nur so viel sagen, daß sich zwei Meinungen gegenüberstanden. Die einen hielten die Geißelformen für Degenerationserscheinungen, die anderen für lebensfähige Gebilde. Zu den letzteren gehörte auch MANNABERG, der sich dahin aussprach (1893), daß in den Geißelfäden der Malariaparasiten Organe zu erblicken wären, welche die Anpassung der Parasiten an saprophytische Verhältnisse vermittelten. Da das Blut diesen jungen Saprophyten als Nährboden nicht zusage, so stürben sie ab. Er kam mit dieser Idee der Wahrheit ziemlich nahe. Daran allerdings, daß die Geißelfäden zur Weiterentwickelung der Malariaparasiten in der Mücke dienen könnten, konnte er noch nicht denken.

Die Ansicht, daß die Geißelfäden dazu bestimmt wären, in der Mücke die Weiterentwickelung der Malariaparasiten zu ermöglichen, sprach 1894 MANSON aus, nachdem er schon früher nachgewiesen hatte, daß für die Filaria Bancrofti Mücken die Zwischenwirte abgaben. 1895 gelang es dann RONALD ROSS, der seine Untersuchungen auf Veranlassung von MANSON anstellte, zu zeigen, daß die Halbmonde sich im Mückenmagen viel leichter zu Sphären verwandelten und daß diese Sphären leichter als in vitro Geißelfäden bildeten. ROSS & MANSON nahmen daher damals an, daß die Geißeln direkt in die Organe der Mücke eindrängen, auf irgendwelche Weise sich weiter entwickelten und vielleicht nach Analogie des Texasfiebers auf die junge Mückengeneration übertragen würden. MANSON stellte sich diese Uebertragung folgendermaßen vor. Das Weibchen, das sich durch Saugen von Malariablut infizierte, legt in einem Wasser seine Eier ab und stirbt. Die auskommenden Larven fressen den infizierten Leichnam der Muttermücke, werden dadurch selbst infiziert, gelangen mit dem Trinkwasser in den Menschen und infizieren diesen. Entsprechend dieser Auffassung stellte ROSS auch seine ersten Uebertragungsversuche an.

Wie bereits erwähnt, wurde diese Ansicht von MANSON & ROSS durch BIGNAMI (1896) unter der Behauptung, daß die Geißeln Degenerationsprodukte wären, lebhaft bekämpft. GRASSI hielt die Geißelfädenbildung damals gleichfalls für einen Degenerationsvorgang. Da kam 1897 die Entdeckung **Mac Callums**. Dieser Autor wies nach, daß die Geißelfäden Spermatozoen wären, die in die nicht geißelnden Sphären eindrängen und sie befruchteten. In demselben Jahre (August 1897) fand **Ross** am Magen von zwei Mücken ***), die halbmond-

---

*) Auf die Widersprüche in BIGNAMIS Angaben hat zuerst KOSSEL hingewiesen. Seinem Aufsatz (Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 11, S. 183/184) sind die obigen Ausführungen zum Teil entnommen.

**) Wie aus KINGS Arbeit selbst hervorgeht, hat K. die Malaria-Moskito-Theorie nicht zuerst aufgestellt; denn er spricht von ihr als etwas Bekanntem. Auch NOTT (1848) erwähnt die Malaria-Moskito-Theorie, „als ob sie schon etwas Bekanntes wäre“. (Zitiert nach NUTTALL.) Wer aber eigentlich die Malaria-Moskito-Theorie zuerst aufgestellt hat, läßt sich nicht mehr feststellen, nachdem NUTTALL gezeigt hat, daß die angebliche Urquelle, JOHN CRAWFORD, „Mosquital origin of Malarial disease“ (1807), gar nicht vorhanden ist.

***) Mangels sicherer Bestimmung bezeichnete er sie damals einfach als dappled-winged mosquitoes. Brit. med. journ., 1897, 18. XII.

haltiges Malariablut gesogen hatten, pigmentierte Körper, die er als eine Entwickelungsstufe der Malariaparasiten in der Mücke ansprach.

Er hatte Recht mit seiner Vermutung. Er hatte in der Tat als Erster den Anfang der Entwickelung der menschlichen Malariaparasiten in der Mücke (Anopheles) gesehen. Er wußte allerdings damals noch nicht, daß die Mücke, in der er diese pigmenthaltigen Zellen gefunden hatte, ein Anopheles war. Er erkannte aber, daß es eine andere als der common grey mosquito war und nannte sie daher „dappled-winged mosquito".

Grassi ist aber in dieser Beziehung anderer Meinung. Noch in der 2. Auflage seines großen Werkes erklärt er, daß er*) und nicht Ross entdeckt habe, daß die Weiterentwickelung der menschlichen Malariaparasiten im Anopheles vor sich ginge. Dem ist aber nicht so. Denn Grassi würde nur dann sich die Priorität dieser Entdeckung zusprechen können, wenn es ihm gelungen wäre, nachzuweisen, daß die beiden Mücken, in denen Ross zum erstenmal die Zygoten des Tropenfieberparasiten sah, keine Anopheles gewesen wären und daß die pigmentierten Cysten daher Proteosoma-Cysten gewesen sein könnten. Das ist ihm (Grassi) aber nicht gelungen. Denn alle Angaben, die Ross seinerzeit in seiner ersten Mitteilung gemacht hat, zeigen klar, daß er (Ross) tatsächlich mit Anopheles experimentiert, und zwar einwandfrei experimentiert hat. Denn er sagt erstens, daß er die „Dappled-winged mosquitoes" aus Eiern züchtete. Er beschreibt ferner die Eier derart, daß sie sofort als Anopheleseier zu erkennen sind und last not least geht aus den Briefen an E. Charles hervor, daß Grassi selbst die ihm von Ross als dappled-winged mosquitoes überschickten Mücken seinerzeit (Nov. 1898) für Anopheles erklärte.

Ross hat also die Entdeckung gemacht, daß sich die menschlichen Malariaparasiten im Anopheles weiter entwickeln. Grassi hingegen hat das Verdienst, den von Ross eröffneten Weg weiter verfolgt und den ganzen Entwickelungsgang nicht nur des Tropenfieber-, sondern auch des Tertian- und Quartanparasiten, sowie die näheren Bedingungen ihrer Entwickelung im Anopheles klargelegt zu haben. Er hat dieses ihm als Zoologe besonders günstig liegende Thema eingehend studiert.

Nach seiner ersten Entdeckung (1897) war Ross gezwungen, seine Arbeiten mit menschlichen Malariaparasiten zu unterbrechen, weil sich damals in Indien infolge der Pest eine große Bewegung gegen Impfungen jeder Art entwickelte, und er daher nicht an Menschenmaterial arbeiten konnte. Er wendete sich darum dem Studium der Vogelmalaria zu und legte bis zum Juli 1898 nicht nur den ganzen Entwickelungsgang des Proteosoma in der Mücke, sondern auch die Uebertragungsweise dieses Parasiten durch Mücken (grey mosquito = Culex pipiens) auf gesunde Vögel klar. Manson berichtete darüber im Juni und Juli 1898.

Erst im November 1898 stellten Grassi, Bignami & Bastianelli die ersten entsprechenden Versuche mit menschlichen Malariaparasiten an und fanden im Magen von zwei Anopheles, die halbmondhaltiges Blut gesogen hatten, Gebilde, die denen glichen, die Ross schon $^{5}/_{4}$ Jahr vorher bei dem dappled-winged mosquito gesehen und ebenfalls als Entwickelungsstadium der menschlichen Malariaparasiten angesprochen hatte. Trotzdem behauptet Grassi jetzt, daß er seine Versuche unabhängig von Ross begonnen habe.

Interessant ist es, über diesen Punkt den ersten von den Briefen Edmonston Charles' an Ross zu lesen, in dem mitgeteilt wird, wie angelegentlich die italienischen Autoren die Untersuchungen von Ross verfolgt hatten. Ende November 1898 berichten denn auch Bastianelli, Bignami & Grassi, daß sie in zwei Anopheles claviger, die halbmondhaltiges Malariablut gesogen hatten, Zygoten gefunden hätten. Im Anfang Dezember 1898 folgt die Mitteilung Bignamis über die Anfang November durch Mücken bewerkstelligte Malariainfektion des Mannes Sola und Ende Dezember 1898 veröffentlichten Grassi, Bignami & Bastianelli den vollständigen Entwickelungsgang des Tropenfieberparasiten im Anopheles claviger. Mit dieser letzteren Arbeit war das von Ross begonnene Werk vervollständigt und bis zu einem gewissen Grade abgeschlossen worden.

Es war aber noch nicht festgestellt worden, ob der Anopheles allein imstande wäre, die menschlichen Malariaparasiten weiter zu entwickeln oder ob noch andere Mückenarten dabei in Frage kämen. Grassi hatte diese wichtige

*) „Die Idee, daß der Anopheles die menschliche Malaria überträgt, ist aus meinem Hirn entsprungen!"

Frage dadurch zu lösen gesucht, daß er festzustellen versuchte, welche Mückenarten in berüchtigten Malariagegenden hauptsächlich vorkämen und glaubte aus seinen Untersuchungen zunächst den Schluß ziehen zu müssen, daß außer dem Anopheles claviger auch noch der Culex penicillaris, und der Culex malariae an der Uebertragung der Malariaparasiten beteiligt wären. Die erste Mitteilung Grassis über die Beteiligung des Culex penicillaris an der Uebertragung der Malariafieber entbehrte jeglicher Stütze. Denn das Blut derjenigen Leute, die nach den Stichen dieses Culex an Malariafiebern erkrankt sein sollten, war nicht einmal auf Malariaparasiten untersucht worden. Auch der positiv ausgefallene Infektionsversuch bei dem Kranken, Sola, brachte in dieser Hinsicht keine Klarheit, weil auch hier neben dem Anopheles noch Culexarten mit benutzt worden waren und nachträglich natürlich nicht mehr festgestellt werden konnte, durch den Stich welcher Mückenart die Malariaerkrankung hervorgerufen worden war. Zu gleicher Zeit war man auch im Zweifel darüber, ob diejenige Mücke, welche malariaparasitenhaltiges Blut gesogen hatte, die Malariaparasiten übertrüge, oder ob es ihre Nachkommen wären. Diese letztere Annahme lag sehr nahe, weil Smith und Kilborne für die Zecken, die das Texasfieber der Rinder übertragen, nachgewiesen hatten, daß die Uebertragung dieser malariaähnlichen Parasiten hier erst durch die Nachkommen derjenigen Zecken vermittelt wird, die texasfieberparasitenhaltiges Blut gesogen haben. Grassi, Bignami & Bastianelli glaubten auch anfangs in Culexlarven und in Mückeneiern Körper gefunden zu haben, die sie als Malariaparasitensporen ansprachen. Diese Annahme hat sich aber nicht bestätigt.

Je weiter aber die Forscher in das Wesen der Uebertragungsweise der Malariafieber eindrangen, desto verwickelter schienen sich die Verhältnisse zu gestalten. Fortwährend tauchten neue Fragen auf. Nachdem durch die Arbeiten italienischer Forscher und durch diejenigen von R. Ross, Ziemann und anderen gezeigt worden war, daß nur der Anopheles die menschlichen Malariaparasiten weiter entwickeln kann, galt es, festzustellen, ob die Malariaparasiten nur zwischen Mensch und Stechmücke zirkulierten, oder ob sie etwa noch auf andere Warmblüter übertragen werden könnten. Derjenige, der diese Frage zuerst stellte und in klarer Weise entschied, war **R. Koch**. Er untersuchte alle Tierarten, deren er habhaft werden konnte, auf menschliche Malariaparasiten und versuchte eine Reihe von Tieren, darunter auch menschenähnliche Affen, mit menschlichen Malariaparasiten zu infizieren. Er fand bei zahlreichen Tieren wohl Malariaparasiten im Blute, aber diese Parasiten unterschieden sich stets von den menschlichen Malariaparasiten und diese letzteren auf irgendeine Tierart überzuimpfen, gelang ihm ebensowenig, wie es früher jemandem gelungen war. Auf Grund dieser Untersuchungen kam R. Koch zu der Ueberzeugung, daß die menschlichen Malariaparasiten nur zwischen Mensch und Stechmücke zirkulieren. Diese Erkenntnis war für die Auffassung der Verbreitungsweise der Malaria von großer Bedeutung: namentlich für die Durchführung des Systems, das R. Koch, auf Grund dieser von ihm festgestellten Tatsache, entwickelte, als er die Art und Weise präzisierte, wie die Malariafieber rationell bekämpft und ausgerottet werden könnten. Die Mittel und Wege, die R. Koch dafür angab, werden uns noch im Kapitel Prophylaxe beschäftigen.

Hier will ich nur noch bemerken, daß der italienische Malariaforscher Celli, der zu gleicher Zeit, wie Koch über diese Fragen arbeitete, sich die Priorität in dieser Beziehung zuschreibt und behauptet, daß er zuerst festgestellt hätte, daß die menschlichen Malariaparasiten nur zwischen Mensch und Anopheles zirkulierten. In der Tat ist seine diesbezügliche Veröffentlichung einige Tage früher abgeschlossen und ein paar Wochen früher als die Kochsche erschienen, die der deutschen Regierung eingeschickt worden war und infolge dessen eine erhebliche Verzögerung in der Veröffentlichung erlitt. Indessen in allen Arbeiten Cellis, die auf die in Rede stehende Frage Bezug haben, ist der Hauptbeweisgrund, mit dem der ganze Satz von dem alleinigen Zirkulieren der menschlichen Malariaparasiten zwischen Mensch und Anopheles steht und fällt und ohne welchen der obenstehende Satz überhaupt nicht aufgestellt werden kann, nicht mit einem Worte erwähnt. Celli spricht nämlich nirgends davon, daß die menschlichen Malariaparasiten immer nur im menschlichen Blut, nie aber im Blute eines anderen Lebewesens gefunden worden sind, während die

KOCHschen Ausführungen diesen Kardinalpunkt in klarer und logischer Weise hervorheben. Ich kann daher den Prioritätsanspruch CELLIS in dieser Beziehung ebenso wenig anerkennen, wie denjenigen, den er seinerzeit in Gemeinschaft mit MARCHIAFAVA gegen LAVERAN erhoben hat.

Um nun diese durch wissenschaftliche Untersuchungen festgestellte Tatsache, daß der Anopheles die menschlichen Malariaparasiten überträgt, noch experimentell zu bestätigen, machten drei englische Forscher, SAMBON, LOW und REES folgenden Versuch. Sie wohnten während der Fieberzeit in der Nähe des als Fiebernest schlimmster Art bekannten Ostia, in einem Hause, dessen Fenster und Türen durch Drahtnetze gegen das Eindringen von Mücken geschützt waren. Sie bewegten sich während des Tages genau so wie die Umwohnenden, die alle mehr oder weniger an Malariafieber litten, vermieden es aber von Sonnenuntergang bis Sonnenaufgang auszugehen und sich Mückenstichen auszusetzen. Sie blieben während der ganzen Zeit frei von Malariafiebern. Dieser Versuch bestätigt die KOCHsche Ansicht, daß in der Tat die Malariakeime nur durch Mücken (Anopheles) übertragen werden. Der einzige Einwand, der gegen den Versuch dieser drei englischen Forscher erhoben werden könnte, ist der, daß die drei Forscher vielleicht infolge einer natürlichen Immunität fieberfrei geblieben wären. Da aber natürliche Immunität gegen Malaria beim Europäer etwas ganz außerordentlich Seltenes ist, so kann wohl der eben gemachte Einwand unberücksichtigt bleiben.

Bei der Besprechung der Arbeiten derjenigen Autoren, die die Malariaparasiten nicht anerkennen, kann ich mich kurz fassen. Es hat aber ein gewisses Interesse, diese Arbeiten zu erwähnen, weil sie zum größten Teil noch aus der Zeit stammen, in welcher man sich Krankheitserreger nicht gut anders denn als Bakterien oder Kokken vorstellen konnte. So wurde denn der Bacillus malariae nicht nur gesucht, sondern auch gefunden. KLEBS & TOMMASI-CRUDELI waren es, die ihn 1879 entdeckten. CUBONI und MARCHIAFAVA, welch letzterer im Verein mit CELLI später LAVERAN die Priorität der Entdeckung der Malariaparasiten streitig zu machen suchte, MARCHAND und ZIEHL schlossen sich unmittelbar an. Ja, selbst 1889, als GOLGI bereits längst den Entwickelungsgang der Tertian- und Quartanparasiten klargelegt hatte, versuchte es SCHIAVUZZI noch einmal, den Bacillus malariae zu retten. Indes seine Versuchsanordnung war so mangelhaft, daß er das, was er beweisen wollte, daß nämlich der von ihm in der Luft von Pola gefundene Bacillus, der morphologisch mit dem KLEBSschen übereinstimmte, der Erreger der Malaria-Erkrankungen wäre, nie bewiesen hat.

Späterhin aber traten MOSSO (1887) und MARAGLIANO mit der Behauptung auf, daß die Veränderungen, die bei Malariafiebern an den roten Blutkörperchen beobachtet und von vielen Autoren für Parasiten ausgegeben würden, nichts weiter als Degenerationszustände der roten Blutkörperchen selbst wären. Sie stützen sich dabei auf Beobachtungen, die sie über die Veränderungen an Hundeblut gemacht hatten, das in die Bauchhöhle von Vögeln eingespritzt oder unter Paraffinabschluß auf 50° C erhitzt worden war. Es war mit diesen Angriffen wie mit so vielen anderen, die gegen die parasitäre Theorie der Malariafieber und später gegen die Malaria-Moskito-Theorie gerichtet wurden. Sie gingen zum Teil von Leuten aus, die niemals Malariaparasiten gesehen hatten — MOSSO selbst gab an, daß er die Malariaparasiten nur aus Abbildungen kannte (vgl. Virch. Arch., Bd. 109, S. 264) — oder oberflächlich beobachteten. CATTANEO & MONTI widerlegten die Behauptungen von MOSSO und MARCHIAFAVA dadurch, daß sie deren Versuche nachmachten und fanden, daß keine einzige der Degenerationsformen der roten Blutkörperchen Pigment enthielt. Aber selbst noch 1899 hat LEGRAIN *), der viel Blutuntersuchungen bei Malariakranken gemacht hat, die Malariaparasiten negiert.

Literatur.

ALLAN, J. C. DALMAHOY, Dengue or „Three-Day Fever". Journ. Trop. Med. Hyg., 15. X. **1909**.

ANTOLISEI & GUALDI, Arch. ital. de biol., **1890**, p. 301.

BACHMANN, R. A., Medical conditions in the Fidji-Islands. N. S. Naval Med. Bull., January **1910**.

---

*) Vgl. Anmerkung auf S. 216.

Bastianelli, G., Bignami, A., Grassi, B., Coltivat. della semilune malar. dell' uomo nell' Anoph. claviges Fabr. Not. prelim. all R. Accad. dei Lincei, 15. XI. 1898 u. 22. XII. 1898; Ulter. ricerch. sul ciclo dei parass. malar. umani nel corpo de Zanzarone. Ebenda **1898**.
Beck, M., Beobachtungen über andere Krankheiten etc. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 31, 172.
Berestneff, Russ. Arch. f. Pathol. usw., **1900**.
Bertels, A., Ueber Malaria u. Anoph. in Riga und Umgebung. St. Petersb. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 22.
Bignami, Policlin. 15. VII. **1896**, Lancet 3. XII. **1898**.
Bignami & Bastianelli, Hyg. Rundschau, **1891**, Nr. 2.
Breinl, A., Australian Institute of Tropical Medicine. Rep. for the year 1910. Melbourne, **1911**.
Brimont, Rapp. sur le fonctionnement du laborat. de bactér. de St. Laurent du Maroni (Guyane française). Ann. Hyg. Méd. Colon., **1910**, p. 203.
Calandruccio, Ancora le scoperte del Prof. S. B. Grassi, sulla Malaria, **1901**, p. 1.
Cardamatis, J. P., Die Sanierung von Neu-Anchialos. Menses Arch., Bd. 15, 441.
Cattaneo & Monti, Altérat. dégéner. d. corpusc. roug. du sang de leurs altérat. malar. Arch. ital. de Biol., **1889**, p. 408.
Celli & del Pino, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 26, 481.
Celli & Guarnieri, Fortschr. Med., **1889**.
Charles, Lettres from Rome on the new discoveries in malaria, **1900**.
Cuboni & Marchiafava, Arch. f. experim. Pathol., Bd. 13, 265.
Gerhardt, Zeitschr. f. klin. Med., **1884**, S. 372.
Giemsa, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 31, 429; Bd. 32, 307; Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 40; Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 47; Menses Arch., Bd. 14, 695; Deutsche med. Wochenschr., 24. III. **1910**, S. 550.
Golgi, Mitteil. an die R. Accad. di Med. di Torino in der Sitzung am 20. XI. 1885, Arch. per le sc. med., T. 10, Torino 1886; Deutsch in Fortschr. d. Med., **1886**, S. 575.
Grassi, La malaria propagata escluv. per mezzo di peculiari insetti etc. R. d. R. Accad. d. Lincei, 2. X. **1898**.
— Die Malaria, Studien eines Zoologen, **1901**.
King, Mosquitoes and malaria. Popular Sc. Monthly, Sept. **1883**.
Klebs & Tommasi-Crudeli, Arch. f. exper. Pathol., Bd. 2, 311, **1879**.
Koch, R., Erster Bericht über die Tätigkeit der Malaria-Expedition. Deutsche med. Wochenschr., **1899**, S. 602.
Laveran, A., Acad. de méd., 23. XI. et 28. XII. **1880**.
— Traité des fièvres palustres, **1884**.
— Traité du paludisme, **1898**, p. 42, Anmerk. 2.
Legrain, Introd. à l'étude des fièvres des pays chauds, **1899**.
Leishman, The applicat. of Romanowsky's stain in malaria. Brit. med. journ., **1901**, p. 635.
Mac Callum, On the flagellate form of the malarial parasite. Lancet, 13. XI. **1897**.
Mac Cullough, F. E., & Angeny, G. L., U. S. Naval Med. Bull., July **1909**.
Mannaberg, Die Malariaparasiten, **1893**, S. 33.
Manson, On the nature and significance of the crescentic and flagellate bodies in malarial blood. Brit. med. journ., Vol. 2, **1894**.
— On the life history of the malaria germ outside the human body. Brit. med. journ., 14. III. **1896**.
— Brit. med. journ., Dec. **1894** und März **1896**, 18. VI. u. 24. IX. 1898.
Maragliano, Arch. ital. de Biol., **1891**, p. 200.
Marchand, Virch. Arch., Bd. 88, 104.
Marchiafava & Celli, Fortschr. Med., **1883**, S. 573.
— — ebenda, **1884**, S. 745.
— — ebenda, **1885**, S. 339, 787 und 795.
— — Arch. ital. de Biol., T. 9, 306, **1888**.
— — Berl. klin. Wochenschr., **1890**, S. 1010.
Maurer, Die Tüpfelung der Wirtszelle der Tertianparasiten. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 28, **1900**.
Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete für das Jahr 1908/1909.
Mine, Die Malaria im fernen Osten. Malaria, Bd. 2.

MOLLOW, W., Staatliche Organisation der Malariabekämpfung in Bulgarien. Menses Arch., Bd. 15, 341.
MOSSO, Berl. klin. Wochenschr., 1887; Virch. Arch., Bd. 109, 264; Arch. ital. de Biol., 1891, p. 203.
NOCHT, Zur Färbung der Malariaparasiten. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 25, 1899.
OLPP, C., Beiträge zur Medizin in China, zit. Menses Arch., Bd. 14, Beih. 5.
REUTER, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 30, 1900.
RICHARD, Compt. rend. de l'acad., 1882.
ROMANOWSKY, Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria, 1891.
ROSS, RONALD, On some peculiar pigmented cells found in two mosquitoes fed on malarial blood. Brit. med. journ., 18. XII. 1897 und 26. II. 1898.
RUGE, Ein Beitrag zur Chromatinfärbung usw. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 33, 1900.
SACHAROFF, Centralbl. f. Bakt., Bd. 18, 374, 1895.
SCHIAVAZZI, Ziegler-Nauwerck, Beiträge zur pathol. Anatomie, 1889, S. 421.
SEIDELIN, HARALD, Experiences in Yucatan. Journ. Trop. Med. Hyg., 15. XI. 1910.
SERGENT, ED. et ET. et TROPESSAT, Pathol. algérienne, 1910.
STÉPHANSKY, Russ. Arch. f. Pathol. usw., 1900.
THOMAS, W., The sanitary conditions and diseases prevailing in Manáos, North Brazil 1905—1909. Ann. Trop. Med. Parasit., June 1910.
WRIGHT, Journ. Med. Research., Vol. 7, Nr. 1 (New Ser., Vol. 2, Nr. 1), January 1902.
ZIEHL, Deutsche med. Wochenschr., 1882, S. 647.
ZIEMANN, Ueber Malaria- und andere Blutparasiten, 1898.

II. Die menschlichen Malariaparasiten.

A. Aetiologische Bedeutung der Malariaparasiten.

Die Erreger der Malariafieber sind die zu den Protozoen gehörigen menschlichen Malariaparasiten.

Denn man findet:

1) die Malariaparasiten immer nur bei Malariafiebern und nie bei anderen Erkrankungen. Natürlich kann man auch einmal bei einem Typhuskranken, der zu gleicher Zeit mit Malaria infiziert ist (Mischinfektion), Malariaparasiten neben Typhusbacillen finden.

2) Die Züchtung der Malariaparasiten gelingt in Reinkultur im Körper der Anophelinen.

3) Die Uebertragung von Malariafiebern mit Hilfe dieser Reinkulturen ist in einwandfreier Weise gelungen. So hat sich der 23-jähr. Sohn von Sir PATRICK MANSON, Dr. TH. MANSON, der bis dahin nie malariakrank gewesen war und seit seinem dritten Jahr in malariafreier Gegend gelebt hatte, in London, also an einem malariafreien Platze, von Anophelinen stechen lassen, die in Rom mit Tertiana infiziert und nach London geschickt worden waren. Er erkrankte danach an Tertiana mit Tertianparasiten im Blut.

4) Nach Stichen von Anophelinen aber, die frei von Malariakeimen sind, treten keine Malariafieber auf.

B. Allgemeines.

Die menschlichen Malariaparasiten sind einzellige tierische Lebewesen, die aus Protoplasma, Kernsubstanz und einer rings um den Kern (Kernsaftzone) gelegenen Masse, der achromatischen Zone bestehen. Sie galten bisher als einkernig. HARTMANN (1907) rechnet sie aber zu den Binucleaten und schreibt ihnen einen Trophonucleus und einen Kinetonucleus zu. Die Malariaparasiten haben einen

doppelten Entwickelungsgang. Der ungeschlechtliche (Schizogonie) vollzieht sich im Menschen, der geschlechtliche (Sporogonie) in der Stechmücke Anopheles. Die Zoologen betrachten daher den Menschen als den Zwischenwirt und die Anopheline als den eigentlichen Wirt der menschlichen Malariaparasiten. Während des ungeschlechtlichen Entwickelungsganges schmarotzen die menschlichen Malariaparasiten auf und in den roten Blutkörperchen, verwandeln das Hämoglobin derselben durch ihre Verdauungstätigkeit in Melanin und zerstören dabei die roten Blutkörperchen.

Die ungeschlechtliche Entwickelung geht derart vor sich, daß ein kleines scheibenförmiges Protoplasmastückchen, das mehr oder weniger deutliche amöboide Beweglichkeit zeigt, sich an ein rotes Blutkörperchen anheftet und schließlich in dasselbe eindringt. Es wächst ziemlich rasch, verliert früher oder später seine amöboide Beweglichkeit, bildet mehr oder weniger Pigment in seinem Innern und teilt sich schließlich durch Kernzerschnürung in eine beschränkte Anzahl von jungen Parasiten (Merozoïten), die den eben beschriebenen Kreislauf von neuem beginnen. Aber schon während dieses Kreislaufes werden im menschlichen Blute Formen (Gameten) gebildet, die dazu bestimmt sind, den geschlechtlichen Entwickelungsgang der Malariaparasiten in der Stechmücke Anopheles zu vermitteln. In erwachsenem Zustande ähneln sie den erwachsenen ungeschlechtlichen Parasiten (Schizonten) und haben nur beim Tropenfieberparasiten eine besondere Gestalt (Halbmonde). Sie zerfallen in zwei Arten. Die eine Art erscheint hyalin, die andere ist fein granuliert. Die hyalinen Formen sind die männlichen (Mikrogametocyten), die fein granulierten die weiblichen Elemente (Makrogameten). Diese Formen kommen im menschlichen Blute nicht zur weiteren Entwickelung, wohl aber im Magen der Anopheline. Dort entsenden die männlichen Individuen ihre Spermatozoen (Mikrogameten) in Gestalt von kleinen Geißeln, die die weiblichen Elemente befruchten. Diese letzteren entwickeln sich dann in der Mückenmagenwand zu Cysten (Zygoten), die unter Bildung von Tochterkugeln (Sporoblasten) in zahllose Sichelkeime (Sporozoïten) zerfallen.

Besonders zu beachten ist, daß im Magen der Anopheline nur die Gameten zur Weiterentwickelung kommen, während die ungeschlechtlichen Formen (Schizonten, Merozoïten) verdaut werden und zugrunde gehen.

Da zahlreiche Forscher, und zwar sowohl Aerzte*) als auch Zoologen über die Malariaparasiten gearbeitet haben, so sind für die einzelnen Entwickelungsstadien der Malariaparasiten die verschiedensten Benennungen gebraucht worden, und ich gebe daher zur Erleichterung des Verständnisses eine kurze Uebersicht dieser Benennungen, wie sie von Grassi und Lühe zusammengestellt worden ist.

---

*) Außer den im vorigen Kapitel bereits aufgezählten nenne ich nur von denjenigen Autoren, die während der ersten 10 Jahre nach der durch Richard erfolgten Bestätigung der Laveranschen Entdeckung ihre Studien über die Malariaparasiten veröffentlichten, folgende: Abbott, Baccelli, Ball, Bein, Brandt, Canalis, Chenzinsky, Councilman, Dock, Dolega, Ehrlich, Grawitz, Guttmann, v. Jaksch, James, Kohlstock, Kruse, Martin, Metschnikoff, Noorden & Hertel, Osler, Paltauf, F. Plehn, Quincke, Rosenbach, Rosin, Ruge, Sacharoff, Sternberg, Titoff.

Tafel der Synonyma für die einzelnen Entwickelungsstadien der Malariaparasiten (nach GRASSI und LÜHE zusammengestellt).

SCHAUDINN und LÜHE	ROSS	RAY LANKESTER	HARVEY GIBSON	KOCH	HAECKEL-GRASSI	Aeltere Autoren
Schizogonie	—	—	—	Endogene Entwickelung	Monogonie, Conitomie, Sporulation	Endogener Entwickelungsgang
Schizont	Sporulating-Form, Sporcyt (Jugendform: Amoebula s. Myxopod)	Oudeterospore	—	Erwachsener Parasit	Monont, amöboide Form	Parasit (amöboide Form), Plasmodium, Amöbe
Merozoït	Spore	Nomospore	—	Eben entstandener junger Parasit	Sporozoït (monogonisch)	Spore, Amoebula
Makrogamet	Makrogamet (female Gametocyt)	Gynospore	Ovum	Weiblicher Parasit	Makrospore, Ooid, Makrogamet	Sterile, degenerative, geißelbildende Formen, Sphäre, freie Sphäre, Halbmond, Geißelkörper, großer pigmentierter freier Körper
Mikrogametocyt	Male Gametocyt (Flagellated body)	—	—	Männlicher Parasit	Antheridium, Mikrogametogen	
Mikrogamet	Mikrogamet (Flagellum)	Androspore	Sperm	Spermatozoë	Mikrospore Spermoïd, Mikrogamet	Geißel
Ookinet, Oocyste (Copula, Sporont)	Zygote	Gametospore	Oosperm	Würmchen, Cyste, coccidienartige Kugel	Amphiont (wenn beweglich: Würmchen)	—
Sporoblast	Zygotomere, mere	—	—	Sekundäre Kugel (Tochterkugel)	—	—
Sporozoït	Germinal rod, Zygotoblast, blast	Gametoblast s. Gametoklast s. filiform young	Zooïd	Sichelkeim	Sporozoït (amphigonisch)	—
Sporogonie	—	—	—	Exogene Entwickelung	Amphigonie (geschlechtl. Generation) durch conitomische Sporogonie (Conitomie)	—

Die Malariaparasiten selbst zerfallen in zwei Gattungen mit 3 Arten, und zwar:

1. Die großen Parasiten mit
   a) **Plasmodium***) **vivax** (GRASSI u. FELETTI), Vulgärname: Tertianparasit oder Parasit der Febris tertiana s. benigna s. Haemamoeba vivax;

---

*) In die Nomenklatur der Malariaparasiten ist von den Zoologen SCHAUDINN und LÜHE der vielumstrittene und unbezeichnende Name Plasmodium.

b) **Plasmodium malariae** (Laveran), Vulgärname: Quartanparasit oder Parasit der Febris quartana s. Haemamoeba malariae.

2. **Plasmodium immaculatum** (Grassi u. Feletti)*), Vulgärname: Tropenfieberparasit oder Parasit der Tertiana maligna s. gravis, der Bidua s. Semi-tertiana, des Sommer-Herbstfiebers [Aestivo-Autumnalfiebers], halbmondbildender Parasit, Haemomenas, Laverania, Haemamoeba praecox.

Während Laveran nach wie vor auf dem Standpunkt steht, daß der Malariaparasit polymorph, aber einheitlich ist, erkennen die meisten übrigen Autoren**) die Trennung in die drei eben angeführten Arten an und sind sich nur nicht darüber einig, ob der Tropenfieberparasit einheitlich ist oder nicht.

So sehen z. B. R. Koch, Thayer, Hewetson und der Verfasser den Tropenfieberparasiten als einheitlich an. Marchiafava und Bignami sind geneigt, zwei Tropenfieberparasiten zu unterscheiden, den der Quotidiana und der Tertiana maligna. Grassi unterscheidet zwei: Laverania und immitis. Er nimmt deshalb die Möglichkeit einer Verschiedenheit der einzelnen Tropicaparasiten an, weil in Norditalien das Tropenfieber sehr milde, in Mittel- und Süditalien aber schwer verläuft. Zoologisch aber wären die beiden Varietäten nicht zu unterscheiden. Schaudinn schließt sich dieser Ansicht an. Mannaberg unterscheidet drei: einen pigmentierten Quotidianparasiten, einen unpigmentierten und den Parasiten der Tertiana maligna. Manson tut das gleiche. Ziemann nimmt zwei Varietäten des Tropicaparasiten an. In neuester Zeit ist Craig lebhaft für eine Zweiteilung des Tropicaparasiten eingetreten. Er unterscheidet einen Tertian- und Quotidianparasiten der Tropica, und zwar: Plasmodium falciparum Blanchard = Aestivo-Autumnalparasit, Tertiantypus. Subspecies: Plasmod. falciparum quotidianum Craig 1909 = Quotidianes Aestivo-Autumnal-Plasmodium. Im Milzblute sind beide Arten seiner Ansicht nach leicht zu unterscheiden.

Die Stellung der Malariaparasiten im System wird später abgehandelt werden. (Vgl. S. 214.)

C. Entwickelung der Malariaparasiten im menschlichen Blut.

(Schizogonie, Monogonie, vegetative Periode, multiplikative Fortpflanzung, agame oder ungeschlechtliche Entwickelung, endogener Entwickelungsgang.)

Ehe ich zur Besprechung der Entwickelung der einzelnen Malariaparasitenarten übergehe, muß ich noch einige allgemeine Bemerkungen voranschicken. Denn ich schildere die Malariaparasiten zunächst so, wie man sie in gefärbten Trockenpräparaten findet und

---

auf Grund der zoologischen Nomenklaturgesetze wieder eingeführt worden. Leider kommen auf Grund dieser Gesetze dann zum Teil widersinnige Bezeichnungen zustande. „Aber die Nomenklaturregeln verlangen gar nicht, daß der Name bezeichnend ist, wohl aber, daß er, wenn einmal gegeben, nach bestimmten Prioritätssätzen beibehalten wird“ (Schaudinn). Nach den Nomenklaturgesetzen sind die durch fetten Druck hervorgehobenen Namen die zoologisch richtigen.

*) Nach Craig müßte der Beiname, wie Welch vorschlug, „falciparum“ sein, weil „immaculatum“ schon von Grassi für einen Vogelmalariaparasiten benutzt war.

**) v. Gorkom ist 1903 mit einer großen Arbeit für die Unität der Malariaparasiten eingetreten.

beginne nicht, wie das sonst üblich ist, mit der Schilderung dieser Gebilde im frischen Präparat. Ich tue das deshalb, weil man nur in gefärbten Präparaten sowohl die Unterschiede zwischen den einzelnen Malariaparasitenarten als auch die den einzelnen Entwickelungsstufen eigentümlichen Formen mit Sicherheit erkennen kann. Fernerhin fange ich mit der Beschreibung von Parasiten an, die einfach mit Methylenblau gefärbt sind. Denn schon an derart einfach gefärbten Präparaten kann man alles an den Parasiten erkennen, was man braucht, um ihre Art oder Entwickelungsstufe festzustellen. Auch ist die alte Färbemethode mit Methylenblau, wenn sie zurzeit auch durch die Giemsafärbung fast verdrängt ist, so außerordentlich einfach und bequem, daß ich es für richtig halte, sie als Reservefärbung weiter beizubehalten*). Erst in zweiter Linie bespreche ich darum diejenige Färbemethode, die den feineren Bau der Parasiten und die typische Entwickelung ihrer Kernsubstanz, des Chromatins, zur Anschauung bringt. Zuletzt endlich wird die Untersuchung der Parasiten im frischen Blute abgehandelt, deren Zweck lediglich darin besteht, biologische Vorgänge klarzulegen.

1. Untersuchung im gefärbten Trockenpräparat.

I. Die großen Parasitenarten.

a) **Plasmodium vivax** (Grassi u. Feletti), Vulgärname: Tertianparasit.

Die Entwickelung der Tertianparasiten dauert 48 Stunden. — Untersucht man das Blut eines an einem einfachen Tertianfieber Leidenden auf der Höhe des Fieberanfalls oder im Fieberabfall und benutzt man zu dieser Untersuchung mit Methylenblau gefärbte Trockenpräparate, so findet man in und auf den grüngefärbten Blutkörperchen ganz kleine, blaue, eiförmige Körperchen, deren einer Pol deutlich breiter ist als der andere, bei denen die Ringform jedoch schon deutlich zu erkennen ist, von etwa $^1/_5$ Blutkörperchendurchmesser; daneben kleine blaue Ringe von $^1/_4$ bis $^1/_2$ Blutkörperchendurchmesser, die eine haarfeine und eine verdickte Hälfte haben (vgl. Taf. I, Fig. 1). Letztere erscheint fast immer in Form einer schmalen Mondsichel. Ihr gegenüber liegt in der feinen Hälfte des Ringes ein kleines blaues, rundes oder ovales Korn. Die ganze Figur hat Aehnlichkeit mit einem Siegelringe. Diese Siegelringe werden kleine Tertianringe genannt. Sie enthalten für gewöhnlich noch kein Pigment. Untersucht man 24 Stunden später, so findet man, daß nicht nur mit dem Parasiten, sondern auch mit den Blutscheiben eine deutliche Veränderung vor sich gegangen ist. Die von Parasiten befallenen roten Blutkörperchen sind blaß geworden und können bis auf das $1^1/_2$-fache, ja, das Doppelte ihrer ursprünglichen Größe aufgebläht sein**). Dabei haben sie in den Trocken-

*) Dazu kommt, daß sich eine Stamm-Methylenblaulösung auch in den Tropen dauernd hält und mit dem Alter an Färbekraft zunimmt, während die sonst in bezug auf Färbeweise überlegene Giemsalösung unter Umständen verdirbt.

**) Vergrößerung und Gestaltveränderung der roten Blutkörperchen kann man schon 6 Stunden nach Beginn des Anfalls finden, wenn doppelte oder dreifache Infektion eines Blutkörperchens vorliegt. Doppelinfektionen mit Tertianparasiten sind häufig, dreifache Infektionen schon wesentlich seltener.

präparaten oft ihre Scheibenform vollkommen verloren und erscheinen als unregelmäßig begrenzte Flächen oder als verzerrte Ovale (vgl. Fig. 2), die in nichts mehr an Blutkörperchen erinnern. Die Parasiten selbst sind ganz erheblich gewachsen, haben ihre Ringform verloren und erscheinen in den abenteuerlichsten Gestalten. Bald



Fig. 1. Kleine Tertianringe zum Teil stark in ihrer Form verändert. (Nach Zeichnungen d. Verf.)

ähneln sie einer Amöbe, die in dem Augenblick, als sie verschiedene Fortsätze ausstreckte, erstarrt zu sein scheint (vgl. Taf. I, Fig. 2), bald sind es abenteuerliche, schwer zu beschreibende Figuren, die zur Beobachtung kommen, bald rundlich gestaltete blaue Scheiben. Allen aber ist das in feinen gelb- oder schwarzbraunen Stäbchen und Körnchen vorhandene Pigment eigen. Endlich 36—40 Stunden nach dem Anfall sind auch die abenteuerlichen amöboïden Formen selten geworden. Die Parasiten, die jetzt $^3/_4$ und mehr des befallenen roten Blutkörperchens einnehmen, erscheinen als zusammenhängende oder zerrissene unregelmäßig gestaltete blaue Flächen, in denen reichliches Pigment zerstreut ist (Taf. I, Fig. 4). Die Blutkörperchen sind blaß und bis auf das Doppelte ihrer ursprünglichen Größe aufgequollen.



Fig. 2. Normale, auseinandergerissene und verzerrte kleine Tertianringe in teilweise unregelmäßig gestalteten roten Blutkörperchen. (Nach Zeichnungen des Verf.)

Steht der neue Anfall kurz bevor, sind die Parasiten also älter als 45 Stunden, so erfüllen sie die stark vergrößerten und abgeblaßten roten Blutkörperchen so weit, daß nur noch ein schmaler Ring davon sichtbar ist. Die Parasiten sind nunmehr alle unregelmäßig gestaltete oder ovale bis runde blaue Flächen oder geschlossene Scheiben, in denen das Pigment aber nicht mehr über den ganzen Körper unregelmäßig zerstreut ist, sondern sich entweder in Streifen geordnet (vgl. Taf. I, Fig. 5, 6, 7)*), oder in einzelnen Blöcken zusammengeballt hat. Ist die Entwickelung noch weiter fortgeschritten, so sieht man von dem Blutkörperchen nur noch einzelne Reste oder überhaupt nichts mehr. Der Parasit selbst ist rundlich und hat eine mehr oder weniger deutlich gelappte Umrandung. In seinem Innern zeigen sich deutliche Differenzierungen und das Pigment ist meistens zu einem oder zwei großen Blöcken in der Mitte zusammengezogen. Die Teilungsform (Sporocyte) ist fertig (vgl. Taf. I, Fig. 8). Diese Figur ist mit einer Maul- oder Himbeere

*) Diese Entwickelungsstufe des Tertianparasiten zeigt bei Methylenblaufärbung helle und dunklere Stellen regellos nebeneinander und sieht daher oft aus, als ob sie schlecht gefärbt wäre.

verglichen worden. Golgi, der den Entwickelungsgang zuerst etwas schematisch wiedergab, machte aus dieser Figur einen Rosenkranz. Nun platzt die umgebende Blutkörperchenhülle, und die Teilungsfigur (Morulaform) zerfällt in 15—25 kleine runde oder eiförmige blaue Körperchen (Merozoïten [Grassi], Sporen, Nomo- oder Gymnosporen), die lose um den schwarzen Pigmentblock herumliegen (vgl. Taf. I, Fig. 22).

Nun kommen aber einerseits Unregelmäßigkeiten in der Entwickelung der Parasiten vor und andererseits kann ihre Gestalt infolge der Präparation Veränderungen erleiden. Das gilt namentlich für die kleinen Tertianringe, bei denen oft die sichelförmige Verdickung der einen Hälfte des Ringes undeutlich entwickelt ist. Auch können die Ringe selbst zerrissen oder in die Länge gezogen werden, so daß sie bald einem Oval, bald einem Papierdrachen oder Kometen ähneln, oder sie können auch Formen annehmen, die in nichts mehr an die Ringgestalt erinnern (vgl. Fig. 2).

Aber auch bei den Teilungsformen kommen Unregelmäßigkeiten vor. Die gewöhnlichste Unregelmäßigkeit ist die sogenannte verfrühte Teilung, bei der sich in einem kaum $^1/_2$ oder $^1/_4$ erwachsenen Parasiten bereits die Bildung der jungen Parasiten vollzogen hat. Solche Teilungsformen füllen dann das befallene Blutkörperchen bei weitem nicht aus und fallen dadurch auf. Man darf sie deshalb aber nicht für etwas Besonderes halten.

Da ferner die Entwickelung der Tertianparasiten nicht mit mathematischer Regelmäßigkeit vor sich geht und namentlich nicht alle Parasiten auf einmal zur Teilung kommen, sondern sich dieser Vorgang über einen Zeitraum von mehreren Stunden hinzieht, so wird man zur selben Zeit niemals nur gleichgroße Parasiten finden, sondern die Größe der einzelnen Individuen wird in gewissen, wenn auch nur schwachen Grenzen schwanken. Am deutlichsten tritt der Größenunterschied kurz vor und im Beginn des Fieberanfalls zutage. Dann kann man nicht nur Parasiten finden, die sich zur Teilung anschicken (vgl. Taf. I, Fig. 4—7), sondern auch bereits vollentwickelte Teilungsformen (vgl. Taf. I, Fig. 8) und solche, bei denen die jungen Parasiten bereits frei sind (vgl. Taf. I, Fig. 22). Ja, es können sogar schon einzelne kleine Ringe erscheinen. Andererseits werden wir auf der Fieberhöhe und im Fieberabfall noch vereinzelte Nachzügler in Gestalt von Teilungsformen finden, während sonst in der Hauptsache nur die jüngsten Parasiten in Gestalt kleinster Tertianringe zu Gesicht kommen.

Die bisher beschriebenen Parasitenformen werden in ihrer Gesamtheit als Schizonten, Mononten, asexuale, agame, febrinogene oder aktive Formen bezeichnet.

Neben den eben beschriebenen Formen der asexualen Entwickelungsreihe finden sich aber auch noch andere Parasitengestalten, die sich durch gewisse Merkmale als Geschlechtsformen (Gameten) charakterisieren. Auf der Fieberhöhe erscheinen neben den kleinen Siegelringen, die in ihrer haarfeinen Hälfte den kleinen Knopf haben, solche ohne Knopf. Das sind Gameten. Eine Unterscheidung in männliche und weibliche Individuen ist aber noch nicht möglich. Die halberwachsenen Gameten zeichnen sich durch eine auffallend starke Pigmentierung aus, so daß die halb erwachsenen Gameten stets stärker pigmentiert sind als die gleichalterigen Schizonten. Aber

auch in der Form unterscheiden sie sich von den Schizonten. Sie zeigen nie jene zerrissenen amöboiden Formen, sondern nähern sich eher der Gestalt von großen, plumpen Ringen (Taf. I, Fig. 9). Die ganze Erscheinung hat etwas Starres. Allerdings sind sie bei einfacher Methylenblaufärbung nicht immer leicht als solche zu erkennen.

Mit Sicherheit sind sie erst zu diagnostizieren, wenn sie fast ganz oder ganz erwachsen sind.

Es sind das jene Formen, die früher Sphären oder freie Sphären*) genannt wurden. Sie zeichnen sich durch ihre Größe, die Art ihrer Pigmentierung und ihre besondere Färbung aus. Obgleich so groß oder noch größer als ein rotes Blutkörperchen, lassen sie doch in ihrem Plasma keine Spur von Differenzierungen erkennen. Sie sind vielmehr gleichmäßig mattgraugrün oder tiefblau gefärbt und stark pigmentiert. Doch ist ihr Pigment nicht in einen Block zusammengezogen, sondern über den ganzen Parasitenkörper zerstreut. Dafür findet sich aber bei ihnen stets ein größerer oder kleinerer glattrandiger, kreis- oder halbkreisförmiger, pigmentloser Ausschnitt an irgendeiner Stelle der Peripherie oder des Innern.

Männliche (Mikrogametocyten) und weibliche Individuen (Makrogameten) unterscheiden sich folgendermaßen:

Der Mikrogametocyt (vgl. Taf. I, Fig. 14—16) ist etwas kleiner (7,5—9 μ) oder höchstens so groß als ein rotes Blutkörperchen. Sein Plasma ist auffallend zart graugrün gefärbt und erscheint manchmal nur als ein feiner bläulicher Hauch**). In seinem Innern findet sich ein großer, ungefärbter, pigmentloser Ausschnitt, der oft die Hälfte des ganzen Parasiten einnimmt. Der um diesen hellen Ausschnitt herumliegende Teil des Parasiten ist sehr stark pigmentiert. Das Pigment erscheint ziemlich grob und ist hellbraun.

Der Makrogamet (vgl. Taf. I, Fig. 10—13) ist etwa so groß, gewöhnlich aber größer (10—14 μ) als ein rotes Blutkörperchen. Sein Plasma ist gleichmäßig kräftig blau gefärbt und weist nur einen kleinen ringförmigen oder halbkreisförmigen, scharfrandigen, pigmentlosen Ausschnitt auf. Auch beim Makrogameten ist die Pigmentierung stark, aber nicht so stark als beim Mikrogametocyten entwickelt. Das Pigment tritt in Form schwarzbrauner Stäbchen auf.

Diese Gameten sind dazu bestimmt, in der Stechmücke Anopheles den geschlechtlichen Entwickelungsgang der Malariaparasiten zu vermitteln.

b) **Plasmodium malariae** (GRASSI & FELETTI), Haemamoeba malariae (GRASSI & FELETTI), Oscillaria malariae (LAVERAN), Plasmodium malariae quartanae (GOLGI), Haemamoeba Laverania var. quartana (LABBÉ). Vulgärname: Quartanparasit.

---

*) Diese Formen wurden früher auch als extraglobuläre Parasiten bezeichnet, gegenüber den innerhalb der Blutkörperchen liegenden Parasiten, die endoglobulär genannt wurden. Die Zoologen unterscheiden zwischen Gametocyten, d. h. Gameten, die noch innerhalb der roten Blutkörperchen liegen, und Gameten, d. h. solchen, die bereits aus den roten Blutkörperchen ausgetreten sind.

**) Es kann vorkommen — und das geschieht meistens in alten Trockenpräparaten oder bei degenerierten Mikrogametocyten — daß sich das Plasma dieser Parasitenform so gut wie gar nicht färbt und daß man nur durch einen Haufen gelbbraunen Pigments, das in einzelnen Stäbchen angeordnet und nicht etwa zu einem Block zusammengesogen ist, auf das Vorhandensein eines Parasiten aufmerksam gemacht wird. Erst bei schärfster Einstellung findet man, daß diese Pigmentansammlung auf einer runden, etwa blutkörperchengroßen, kaum merkbar bläulich gefärbten Fläche liegt.

α) Schizonten.

Die Entwickelung des Quartanparasiten dauert 72 Stunden. Wenn wir hier in entsprechender Weise wie beim Tertianparasiten unsere Untersuchungen an Präparaten anstellen, die mit Methylenblau gefärbt sind und im Fieberabfall oder am Ende des Anfalls bei einem einfachen Quartanfieber die erste Blutuntersuchung machen, so begegnen wir Formen, die von denen, die wir in der entsprechenden Zeit bei einem Tertianfieber fanden, nicht zu unterscheiden sind. Das gilt namentlich von den Quartanringen (vgl. Taf. I, Fig. 17), die von den kleinen Tertianringen nicht zu unterscheiden sind. Indessen 24 Stunden später ist bereits ein wesentlicher Unterschied festzustellen. Der Quartanparasit erscheint dann mit Vorliebe in Gestalt eines langgestreckten schmalen Bandes. Der anfängliche, dem kleinen Tertianring völlig gleichende Quartanring hat sich in die Länge gestreckt (vgl. Taf. I, Fig. 18) und zieht als ziemlich stark pigmentiertes (blaues) schmales Band quer durch das befallene Blutkörperchen. Das Blutkörperchen selbst ist weder verblaßt noch vergrößert, auch wenn es von zwei Quartanparasiten befallen ist*). Nach weiteren 24 Stunden finden wir das blaue Band um das Doppelte bis Dreifache verbreitert und noch stärker pigmentiert (vgl. Taf. I, Fig. 75). Auch jetzt ist das befallene Blutkörperchen noch normal nach Farbe und Größe, obgleich der Parasit schon $^3/_4$ des Blutkörperchens ausfüllt. In den folgenden letzten 24 Stunden der Entwickelung verbreitert sich das blaue Band immer mehr, wird quadratisch, zeigt erst vier, später acht Einkerbungen in seiner Umrandung (vgl. Taf. I, Fig. 19 u. 20), das Pigment zieht sich auf einem Punkt zusammen und die Teilungsfigur ist fertig. Dabei ist zu bemerken, daß der Quartanparasit schon 12 Stunden vor der Teilung das Blutkörperchen ganz ausfüllt und daß dieses bis zuletzt weder vergrößert noch verblaßt ist. Die einzelnen jungen Parasiten (6—14 — gewöhnlich 8 an Zahl —) trennen sich dann in gleicher Weise vom Pigmentkörper wie beim Tertianparasiten. Da die Anordnung der jungen Parasiten in der Teilungsform manchmal Aehnlichkeit mit der Anordnung von Blumenblättern hat, so ist die Teilungsfigur des Quartanparasiten von Golgi mit einem Gänseblümchen verglichen und als Margaritenform bezeichnet worden.

Neben der vorherrschenden Bandform, die sich gern mit einer Längsseite an die Peripherie des befallenen roten Blutkörperchens anheftet, finden wir auch Parasiten mit unregelmäßiger Umrandung (Scheibenform). Es fehlen aber beim Quartanparasiten sowohl die abenteuerlich gestalteten Formen, als auch die großen mehr oder weniger deutlich entwickelten Ringe, die für die halberwachsenen Tertianschizonten bzw. Tertiangameten so charakteristisch sind. Auch geht der erwachsene Quartanparasit nie über Blutkörperchengröße hinaus. Natürlich kommen die Quartanparasiten ebensowenig wie die Tertianparasiten alle zu gleicher Zeit zur Reifung. Es finden sich daher auch hier zur selben Zeit verschieden große Formen. So können z. B. bereits auf der Fieberhöhe, wie

*) Doppelinfektionen sind beim Quartanparasiten sehr viel seltener als beim Tertianparasiten. Dreifache Infektion eines Blutkörperchens mit Quartanparasiten habe ich nie beobachtet.

Kinoshita besonders hervorhebt, feinste Quartanbänder auftreten. Indes ist beim Quartanparasiten entsprechend seiner gleichmäßigeren Entwickelung der Größenunterschied zwischen den einzelnen Formen geringer als beim Tertianparasiten.

β) Gameten.

Wir finden aber beim Quartanparasiten neben dem soeben beschriebenen asexualen Entwickelungsgang gerade wie beim Tertianparasiten auch die geschlechtliche Entwickelungsreihe (Gameten). Gut zu unterscheiden von den asexualen Individuen sind die Gameten bei einfacher Methylenblaufärbung erst dann, wenn sie $^3/_4$ erwachsen oder ganz erwachsen sind. Sie gleichen dann in Form, Färbung und Pigmentanordnung genau den entsprechenden Tertiangameten, nur sind sie, solange sie noch innerhalb der roten Blutkörperchen liegen, natürlich kleiner als diese (vgl. Taf. I, Fig. 23). Sind sie aber aus den Blutkörperchen ausgetreten, und, wie es früher hieß, zu freien Sphären geworden, so sind sie unter Umständen nicht von Tertiansphären zu unterscheiden, weil es verhältnismäßig kleine Tertiansphären gibt, so daß der Größenunterschied zu gering wird, als daß er als Unterscheidungsmerkmal dienen könnte. Die männlichen und weiblichen Individuen sind durch dieselben Merkmale, die wir bei den Tertianparasiten kennen lernten, voneinander zu unterscheiden.

II. Der kleine Tropenfieberparasit.

Plasmodium immaculatum (Grassi & Feletti), Haemamoeba s. Plasmodium praecox (Grassi & Feletti), Laverania malariae (Grassi & Feletti), Laverania praecox (Ray Lankester), Laverania Laverani, Plasmodium falciparum Blanchard.

Vulgärnamen: Der kleine Tropenfieberparasit, Parasit des Sommer-Herbstfiebers (Aestivo-Autumnalfiebers), der Sommertertiana, der Tertiana aestivo-autumnalis, der Bidua, der Semitertiana, der Tertiana gravis s. maligna, der Febris meridiana (Sacharoff), halbmondbildender Parasit.

Einen von den bisherigen Untersuchungen gänzlich verschiedenen Befund erheben wir bei der Prüfung von Blutpräparaten, die von einem an Tropenfieber (Bidua, Tertiana maligna, Tertiana gravis, Aestivo-Autumnal- oder Sommer-Herbst-Fieber) Leidenden stammen. Denn erstens ist die Entwickelungsdauer der Parasiten des Tropenfiebers nicht ganz gleichmäßig, sie schwankt zwischen 24*) und 48**) Stunden, und zweitens findet man im peripherischen Blute der Erkrankten, wenigstens wenn es sich um Neuerkrankungen handelt, immer nur Ringformen***).

---

*) Plasmodium falciparum quotidianum Craig 1909 = Quotidianes Aestivo-Autumnal-Plasmodium.

**) Plasmodium falciparum Blanchard = Aestivo-Autumnalparasit, Tertiantypus.

***) Vgl. Anmerkung **) auf der folgenden Seite.

α) Schizonten.

Untersucht man im Fieberanstieg und handelt es sich um eine Neuerkrankung, so findet man entweder gar keine Parasiten und das ist das Gewöhnliche oder kleine, tiefblaue bis schwarzblaue Ringe, von etwa $^1/_6$ Blutkörperchendurchmesser, deren Kreis durchgehend haarfein, wie mit der Feder gezeichnet ist, entweder ein oder zwei kleine Körner in seiner Peripherie trägt und nirgends eine Verdickung zeigt. Diese Ringe werden kleine Tropenringe genannt (vgl. Taf. I, Fig. 25). Auf der Mitte der Fieberhöhe treten dann Ringe von derselben Beschaffenheit auf, nur sind sie doppelt so groß wie die kleinen Tropenringe. Sie werden mittlere Tropenringe (vgl. Taf. I, Fig. 26—29) genannt. Sie können manchmal zwei knopfförmige Verdickungen haben, die sich dann gewöhnlich gegenüberstehen. Der Ring ist oft nicht ganz geschlossen und erscheint dann in Hufeisenform. Auch können die mittleren Tropenringe schon eine Andeutung der mondsichelförmigen Verdickung in der dem Korn gegenüberliegenden Hälfte des Ringes zeigen.

Im Fieberabfall endlich und im Beginn der fieberfreien Zeit finden wir blaue Ringe von durchschnittlich $^1/_3$ Blutkörperchendurchmessergröße, die dem blauen Korn gegenüber eine mondsichelförmige Verdickung ihrer Peripherie zeigen. Diese Ringe werden große Tropenringe genannt (vgl. Taf. I, Fig. 30 u. 31) und sind von den Tertianringen nicht zu unterscheiden. Die vom Tropenparasiten befallenen Blutkörperchen sind nie vergrößert oder verblaßt*). Sie zeigen vielmehr manchmal Neigung, etwas zu schrumpfen und dabei dunkler zu werden (Messingkörperchen). Während die kleinen Tropenringe in den meisten Fällen von Neuerkrankungen nur in ein oder zwei Exemplaren in einem Präparat gefunden werden, sind die mittleren Tropenringe etwas häufiger, aber gewöhnlich auch immer noch vereinzelt. Erst die großen Tropenringe treten verhältnismäßig häufiger auf. Halb- und ganz erwachsene Tropenparasiten oder Teilungsformen werden aber während keines Fieberstadiums im peripherischen Blut gefunden**). Gegen Ende der fieberfreien Zeit und zu Beginn des neuen Anfalls verschwinden vielmehr die großen Tropenringe vollständig aus dem peripherischen Blut. Sie vollenden ihr Wachstum und ihre Teilung in den Haargefäßen innerer Organe, wie Milz, Gehirn und Knochenmark. Die halb- und ganz erwachsenen Formen des Tropenparasiten erscheinen in Gestalt kleiner blauer unregelmäßiger begrenzter Scheiben, die große Aehnlichkeit mit den scheibenförmigen Quartanparasiten haben, nur wesentlich kleiner als diese sind und nicht, wie die entsprechend großen Quartanparasiten, zerstreutes, sondern geklumptes Pigment haben. (Vgl. Taf. I,

---

*) Eine Ausnahme in dieser Beziehung machen die von Holbmonden befallenen roten Blutkörperchen. Diese Blutkörperchen quellen zwar nicht auf, sind aber stark verblaßt. Es ist bei ihnen nur noch der Blutkörperchenrand sichtbar, der als feine Linie den nierenförmigen Einschnitt des Halbmondes überspannt. (Vgl. Taf. I, Fig. 45.)

**) Eine seltene Ausnahme in dieser Beziehung findet bei ganz schweren Infektionen statt. In solchen Fällen, in denen manchmal 50 Proz. der roten Blutkörperchen und mehr infiziert sind, treten auch im peripherischen Blute Teilungsformen des Tropenparasiten auf.

Fig. 32—37.) Ihre Teilungsformen sind denen der Tertianparasiten sehr ähnlich sowohl in bezug auf Anzahl der jungen Parasiten (fälschlicherweise Sporen genannt) als auch in bezug auf ihre sonstige Erscheinung. Das Pigment sammelt sich kurz vor der Teilung des Parasiten auch hier in der Mitte zu einem Block, um den herum die jungen Parasiten — 8 bis 25 an Zahl — gelagert sind (vgl. Taf. I, Fig. 39 u. 40). Die ganze Figur ist etwa um $^1/_3$ bis $^1/_2$ kleiner als die entsprechende des Tertianparasiten. Die eben beschriebene regelmäßige Entwickelung des Tropenfieberparasiten wird aber nur bei Ersterkrankungen beobachtet. Bei Rückfällen können sich alle Ringformen zu gleicher Zeit vorfinden*).

β) Gameten.

Ebenso wie bei den großen Parasitenarten finden wir auch bei dem Parasiten des Tropenfiebers die geschlechtlichen Formen (Gameten). Mit Sicherheit zu erkennen sind bei Methylenblaufärbung nur die halberwachsenen und ganz erwachsenen Formen (vgl. Taf. I, Fig. 41 bis 46). Die halberwachsenen erscheinen mit Vorliebe als stark pigmentierte, schmale, blaue Keile (vgl. Taf. I, Fig. 41—44), die sich gern an die Peripherie des roten Blutkörperchens anlegen. Die erwachsenen Gameten sind die bekannten Halbmonde (vgl. Taf. I, Fig. 45 und 46). Diese Halbmonde (crescent body, corps en croissant), die manchmal in der Tat einer Mondsichel ähnlich sind, oft aber mehr Aehnlichkeit mit einer Knackwurst haben, stellen Gebilde dar, die etwa $1^1/_2$mal so lang als ein Blutkörperchendurchmesser und etwa halb so breit sind. Ihre Enden (Pole) sind stärker mit Methylenblau gefärbt als ihre Mitte, in der kranzartig angeordnet das Pigment dicht gedrängt in feinsten Stäbchen liegt. Wenn die Halbmonde noch von einem Rest des Wirtsblutkörperchen umspannt sind, der dann als feine Linie über die Konkavität des Halbmondes zieht, kann dieser so stark gekrümmt sein, daß er wie in zwei Teile zerknickt erscheint. Neben diesen Halbmonden finden wir noch spindelförmige Gebilde derselben Art, die die nächste Entwickelungsstufe der Halbmonde darstellen und schließlich die mattblau gefärbten Sphären (vgl. Taf. I, Fig. 47), die aber bedeutend kleiner sind als die entsprechenden Gebilde der großen Parasitenarten. Diese Sphären sind aus den Spindeln hervorgegangen.

Eine Unterscheidung von männlichen und weiblichen Halbmonden ist bei einfacher Methylenblaufärbung nicht ganz leicht. Denn die durch die Methylenblaufärbung gesetzten Färbungsunterschiede sind so gering und unsicher, daß sie eine sichere Unterscheidung nicht gestatten. Man kann nur so viel sagen, daß die männlichen Halbmonde kurz und breit, die weiblichen lang und schmal sind. Die

*) Einzelne Autoren, darunter Trincas, Pezopulo und Cardamatis halten es für möglich, daß bei der Tropica noch eine andere Teilungsweise als die bekannte Art der Schizogonie vorkommt, weil sie Tropenringe in den roten Blutkörperchen fanden, die kleiner waren als eben durch Schizogonie entstandene Merozoiten. Sie nehmen daher an, daß sich die Ringe direkt teilen können. Das Vorhandensein von zwei und mehr Chromatinkörnern und die eigentümlichen Ausläufer, die sich manchmal an den Ringen finden, scheinen ihrer Meinung nach dafür zu sprechen.

Unterscheidungsmerkmal zwischen männlichen und weiblichen Tropicasphären sind dieselben wie bei den Sphären des Tertianparasiten.

Die Gameten des Tropenfieberparasiten findet man aber bei einer Neuerkrankung erst, nachdem verschiedene Fieberanfälle dagewesen sind. Bei Rückfällen sind sie fast immer zu finden. Außerdem sind sie durchschnittlich sehr viel spärlicher im peripherischen Blut als die Gameten der großen Parasitenarten.

Der Entwickelungsgang des Tropenfieberparasiten ist natürlich ebenso wenig wie derjenige der großen Parasitenarten ein mathematisch regelmäßiger, und so kommt es, daß man im Fieberanstieg unter Umständen noch ganz vereinzelte große Tropenringe als Nachzügler oder auf der Fieberhöhe neben einem kleinen schon einen mittleren Tropenring und endlich im Fieberabfall, wo die großen Tropenringe anfangen zu erscheinen, neben verschiedenen großen Tropenringen einen oder zwei mittlere Tropenringe findet.

Der feinere Bau der Malariaparasiten.

Kurz nachdem italienische Autoren sich dem Studium der Malariaparasiten zugewandt hatten, begannen sie auch den feineren Bau dieser niedrigsten Lebewesen zu erforschen. Marchiafava & Celli, Celli & Guarnieri, Grassi & Feletti haben dieses Gebiet bearbeitet. In Deutschland haben sich damals Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre Dolega & F. Plehn, in Amerika Dock mit dem feineren Bau der Malariaparasiten beschäftigt. Es wurde damals an den Parasiten eine glänzendere peripherische und eine blassere zentrale Zone unterschieden. In der inneren Zone wurde bei mit Methylenblau gefärbten Parasiten ein heller Fleck bemerkt und als Kern angesprochen. Dieser helle Fleck ist in der Tat vorhanden und er entspricht auch manchmal der Lage der Kernsubstanz. Indes mit einfacher Methylenblaufärbung läßt sich weder dieser Kern selbst noch sein Wachstum oder seine Veränderungen darstellen, und so kam es, daß wir erst 1891, als Romanowsky seine grundlegenden Untersuchungen über die Kernfärbung (Chromatinfärbung) der Malariaparasiten veröffentlichte, einen Einblick in die Wachstumsveränderungen (Kernzerschnürung) der Kernsubstanz erhielten. Indes es gelang nicht in allen Parasitenformen Chromatin nachzuweisen und diese chromatinlosen Individuen wurden daher zunächst als steril angesehen. Wie sich später, als die Romanowskysche Methode durch Ziemann und Leishman wesentlich verbessert, namentlich aber durch Giemsa 1903 endlich allgemein praktisch verwertbar gemacht worden war, herausstellte, waren das die Gameten und unter diesen namentlich wieder die Halbmonde, deren Chromatin zwar schwer, aber doch färbbar ist, die damals als steril betrachtet worden waren.

Die Entwickelung des Chromatins in den drei Parasitenarten ist mit ganz geringfügigen Unterschieden so übereinstimmend, daß die Chromatinentwickelung des Tertianparasiten, bei dem die einschlägigen Verhältnisse am deutlichsten ausgeprägt und am leichtesten zu beobachten sind, als Beispiel gegeben werden kann.

In Parasiten, die nach Romanowsky gefärbt sind, erscheint das Chromatin je nach der Stärke der Färbung rubinrot bis schwarzviolett, das Plasma blau.

a) **Tertianparasit.**

α) Schizonten.

Der eben entstandene und in ein rotes Blutkörperchen eingedrungene junge Parasit (Merozoit) ist, wie wir bereits sahen, ein kleines eiförmiges Gebilde, das aber die Ringform schon deutlich erkennen läßt (vgl. Taf. I, Fig. 48). Bei Methylenblaufärbung war es blau mit etwas dunkler gefärbtem breiten Pol erschienen. Jetzt bemerken wir, daß sein schmalerer Pol aus einem verhältnismäßig großen, leuchtend roten Chromatinkorn besteht, dem durchschnittlich ebensoviel hellblau gefärbtes Plasma in Gestalt eines kleinen Ringes oder einer kleinen Haube anliegt (vgl. Taf. I, Fig. 48, 50). Später verschiebt sich das Größenverhältnis zwischen Chromatin und Plasma sehr bald dadurch, daß zunächst das Plasma sehr viel schneller wächst als das Chromatin. Dies ist schon bei den kleinen Tertianringen, in denen das vorher öfters erwähnte Korn dem Chromatin entspricht, deutlich ausgesprochen. Diese Ringe können bald ein, bald zwei Chromatinkörper haben (vgl. Fig. 2). Dabei kann sich das Chromatinkorn in die Länge strecken, Stäbchen- oder Y-Form annehmen und scheinbar ganz allein für sich ohne Zusammenhang mit dem Plasma liegen. Manchmal findet sich um das rote Chromatinkorn herum eine scharf ausgeprägte ungefärbte Zone, die Kernsaftzone (achromatische Zone). Sie ist am besten bei halberwachsenen Parasiten zu beobachten und wird von einigen Autoren als dem Kernsaft entsprechend angesehen. Bei der weiteren Entwickelung des Chromatins schnüren sich von dem einheitlichen großen Chromatinkorn einzelne Stücke



Fig. 3. Teilung des Chromatins beim ungeschlechtlichen Tertianparasiten, Schizonten (nicht schematisch). Die Parasiten stammen alle aus einem Präparate, das im Beginn des Anfalls gemacht wurde. (Nach Zeichnungen des Verf.)

ab und rücken auseinander. Eine regelmäßige Abschnürung erfolgt nicht. Bald sind es zwei, bald sind es drei Chromatinteile, die sich abtrennen und dann wieder weiter teilen. Die einzelnen Chromatinstückchen können oval, rund oder dreieckig sein (vgl. Taf. I, Fig. 59, 61). In dem Stadium, in dem die Chromatinteilung anfängt lebhaft zu werden, stellt sich das Größenverhältnis des Chromatins zum Plasma auch wieder annähernd wie 1:1. In den vollendeten Teilungsformen kann das Chromatin entweder in kleinen ovalen Kugeln unregelmäßig zerstreut über den ganzen Parasiten (vgl. Taf. I, Fig. 62) oder vorwiegend in einer Hälfte des Parasiten liegen, während die andere fast nur aus Plasma besteht. Neben vollentwickelten jungen Parasiten finden sich in demselben Parasiten noch in Teilung begriffene Chromatinstücke.

Die feineren Vorgänge der Kernteilung sind nach Schaudinn folgende. Der Kern des 24—36 Stunden alten Parasiten beginnt sich aufzulockern und zu vakuolisieren, so daß er schließlich einem feinen Netzwerk gleicht. Später bildet sich eine Aequatorialplatte (Kernplatte), die sich spaltet und deren Tochterplatten auseinanderrücken. Die neugebildeten Tochterkerne teilen sich sofort wieder. Doch ist

die Bildung einer Aequatorialplatte schon nicht mehr deutlich. Schließlich erfolgt die Kernvermehrung durch direkte und sogar multiple Kernzerschnürung. Die zur Ruhe gekommenen Tochterkerne sind rund oder oval und haben glatte Ränder (vgl. nebenstehende Figuren).

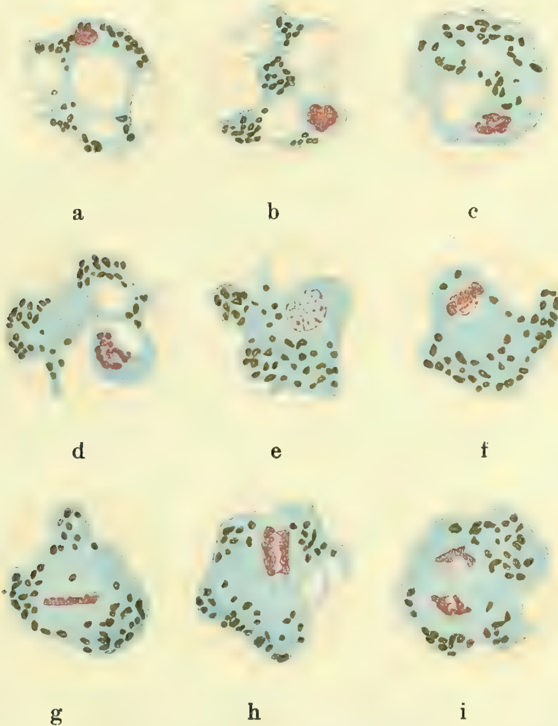


Fig. 4. Feinere Vorgänge bei der Chromatinteilung des ungeschlechtlichen Tertianparasiten (Schizonten). *a—d* beginnende Auflockerung des Kernes, *e* vollendete Auflockerung des Kernes zu einem Netzwerk, *f* u. *g* Bildung der Aequatorialplatte, *h* u. *i* Auseinanderrücken der neugebildeten Chromatinteile. 2200mal. Nach Schaudinn

β) Gameten.

Ueber den Entwickelungsgang der Tertiangameten haben Schaudinn und Ruge gearbeitet. Obgleich der erstgenannte Autor seine Untersuchungen vorwiegend an frischen Präparaten anstellte, während der letztere nur gefärbte Präparate verwendete, stimmen die Ansichten der beiden Untersucher darüber, welche Jugend- und halberwachsene Formen als Gameten anzusehen sind, doch ziemlich überein.

Schaudinn nimmt auf Grund seiner Untersuchungen an, daß die Tertiangameten etwa doppelt so viel Zeit zu ihrer Entwickelung brauchen als die Tertianschizonten. Ruge kam aber auf Grund genauer Zählungen zu dem Resultat, daß die Entwickelungsdauer von Schizonten und Gameten gleich ist. Er fand nämlich, daß nach einem Anfall immer der größte Teil der Tertiangameten verschwindet. Im Beginn des nächsten Anfalles sind aber ungefähr ebensoviel Gameten vorhanden wie beim Beginn des vorangegangenen Anfalls. Es müssen also in der Zeit zwischen zwei Anfällen die Gameten ebenso wie die Schizonten zur vollen Entwickelung kommen.

An den eben neu gebildeten Parasiten (Merozoïten) läßt sich selbst mit Hilfe der Romanowskyfärbung nicht erkennen, ob es geschlechtliche oder ungeschlechtliche Formen sind. Erst nachdem sie in die roten Blutkörperchen eingedrungen sind, kann man zwischen geschlechtlichen (Gameten) und ungeschlechtlichen Formen (Schizonten) unterscheiden.

Bei gleichgroßen Formen ist der Gamet viel stärker pigmentiert, sein Chromatinkorn ist größer und liegt bei den Ringformen innerhalb des Ringes. Die halberwachsenen Gameten zeichnen sich durch das Fehlen der Ernährungsvakuole aus, ihr Plasma hat starre, ungegliederte Formen, die phantastischen amöboiden Bildungen der Schizonten fehlen völlig, das Chromatinkorn ist verhältnismäßig groß und — ohne eigentliche Teilungserscheinungen (vgl. Taf. I, Fig. 67 bis 70) aufzuweisen — in Körnchen oder Fäden aufgelöst. Bei weiterem Wachstum nimmt nur die Auflockerung des Chromatins zu, ohne daß Teilungserscheinungen auftreten und schließlich haben wir einen großen (9—14 μ), runden oder ovalen blau gefärbten Parasiten vor uns, dessen Pigment über den ganzen Körper zerstreut ist und dessen einheitliche Chromatinmasse in einem deutlich begrenzten Ausschnitt liegt.

Die Entwickelung des Makrogameten stellt Taf. I, Fig. 64—69 dar, diejenige des Mikrogametocyten die untenstehende Fig. 5.



Fig. 5. Entwickelung des Tertian-Mikrogametocyten. ca. 2000mal. Nach Schaudinn.

Männliche (Mikrogametocyten) und weibliche Individuen (Makrogameten) unterscheiden sich dadurch, daß erstere ein nur ganz schwach graugrün oder graurot gefärbtes Plasma und verhältnismäßig viel zu Fäden aufgelockertes Chromatin haben (vgl. Taf. I, Fig. 70), während letztere ein kräftig blau gefärbtes Plasma und verhältnismäßig wenig aber zu Körnchen aufgelockertes Chromatin haben (vgl. Taf. I, Fig. 69). Der Ausschnitt, in dem das Chromatin liegt, tritt bei den Makrogameten viel schärfer hervor als bei den Mikrogametocyten. Am besten sind die eben geschilderten Unterschiede bei erwachsenen Geschlechtsformen ausgesprochen. Bei diesen tritt auch das verschiedene Verhältnis zwischen Plasma und Chromatin am deutlichsten hervor. Beim Weibchen (Makrogamet) verhält sich das Chromatin : Plasma = 1 : 8 bis 1 : 12, beim Männchen (Mikrogametocyt) 1 : 1 bis 1 : 5.

Ich möchte aber besonders darauf hinweisen, daß die eigenartige Färbung des Plasmas für den Mikrogametocyten charakteristischer ist als die Menge des Chromatins. Letztere ist ziemlichen Schwankungen unterworfen. Die Plasmafärbung ist immer die gleiche.

b) **Quartanparasit.**

Die Doppelfärbung des Quartanaparasiten nach Romanowsky läßt fast dieselben Verhältnisse in bezug auf Größe und Wachstum

des Chromatins erkennen, wie beim Tertianparasiten. Nur muß bemerkt werden, daß sich entsprechend der ruhigeren Entwickelung des Parasiten auch das verhältnismäßig größere Chromatinkorn regelmäßiger als beim Tertianparasiten teilt. Die Teilung (Kernzerschnürung) vollzieht sich nämlich für gewöhnlich in Potenzen von 2, bis 8 Chromatinteile fertig sind, die dann die Kernsubstanz für die gewöhnlich in der 8-Zahl erscheinenden jungen Quartanparasiten abgeben (vgl. Taf. I, Fig. 73—80). Während die Teilung des Chromatins beim Tertianparasiten frühestens 12 Stunden vor dem Ausfall beginnt, fängt sie beim Quartanparasiten schon 24 Stunden vor dem Anfall an (Ziemann). Die Unterschiede zwischen Makrogameten und Mikrogametocyten entsprechen denjenigen bei den Tertianparasiten (vgl. Taf. I, Fig. 81).

c) **Tropenfieberparasit.**

α) Bei den Schizonten des Tropenfieberparasiten haben wir entsprechende Kernteilungsverhältnisse wie beim Tertianparasiten. Nur ist die Chromatinentwickelung stärker. So finden wir oft zwei, manchmal sogar drei Chromatinkörner in den Ringformen. Auch erscheint es nicht zu selten in Stäbchenform.



Fig. 6. Entwickelung des Tropicaschizonten. *a* kleiner Tropenring, *b* mittlerer Tropenring, *c* u. *d* große Tropenringe, *e*—*k* Heranwachsen des Schizonten unter Chromatinteilung. Romanowskyfärbung. 1000mal. Gez. vom Verf.

β) Die erwachsenen und fast erwachsenen Gameten des Tropenfieberparasiten (Halbmonde, Spindeln und Sphären) lassen sich mit Hilfe der Romanowskyfärbung in männliche und weibliche Individuen trennen (vgl. Taf. II, Fig. 90—95). Die erwachsenen männlichen Halbmonde sind kürzer und breiter als die weiblichen, haben ein sehr schwach gefärbtes rötlich-violettes Plasma und bestehen fast nur aus Chromatin (vgl. Taf. II, Fig. 91—93). Die reifen weiblichen Halbmonde haben ein stark blau gefärbtes Plasma mit ausgesprochener Polfärbung und nur wenig aber leuchtend rot gefärbtes Chromatin, das zentrisch oder exzentrisch liegen kann (Taf. II, Fig. 89 u. 90). Doch ist bei den Geschlechtsformen des Tropicaparasiten der Unterschied in der Plasmafärbung nicht so auffällig als bei den Gameten der großen Parasitenarten. Das Chromatin liegt gewöhnlich bei den Halbmonden und Spindeln in Gestalt feinster Körnchen und Stäbchen zwischen den Pigmentstückchen.

Anhang.

Ich möchte gleich hier eine Erscheinung besprechen, die man mit Hilfe der Romanowskyfärbung darstellen kann, die zwar nicht den Malariaparasiten angehört, aber doch durch sie veranlaßt wird. Es ist das die Tüpfelung der von Tertianparasiten befallenen roten Blutkörperchen (vgl. S. 312). Färbt man näm-

lich intensiv mit Romanowskylösung, so werden die roten Blutkörperchen, die von Tertianparasiten, die älter als 12 Stunden sind, befallen sind, regelmäßig von hoch- bis schwarzroten Tüpfeln erfüllt (vgl. Taf. I, Fig. 57 u. 58).

Der erste, der eine Tüpfelung der roten Blutscheiben fand, war SCHÜFFNER. Da er aber, ehe er mit Hämatoxylin färbte, das Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen auszog, so erschienen in den Blutkörperchen bläuliche Flecke auf weißlichem Grunde. Die Romanowskyfärbung stellt diesen Vorgang, wie RUGE zeigte, besser und deutlicher dar. MAURER, der unabhängig von RUGE arbeitete, bestätigte dies $^1/_4$ Jahr später, ebenso LEISHMAN, BERESTNEFF, CHAYTOR-WHITE, REUTER, STÉPHANSKY und WRIGHT.

Eine ähnliche Erscheinung finden wir bei den Tropicaparasiten. Nur haben wir hier in den Blutkörperchen nicht zahlreiche feine Tüpfel, sondern einzelne große Flecken. Diese Fleckung wurde 1901 zum erstenmal von GOLDHORN beschrieben und MAURER, der sie genau studiert hat, bezeichnete sie als Perniciosafleckung (vgl. S. 312). Nach v. D. BORNE ist diese Perniciosafleckung nur bei den Schizonten des Tropicaparasiten deutlich, bei den Gameten wenig oder gar nicht. BRUG endlich gibt an, daß bei Färbung mit der von ihm modifizierten KIEWIET DE JONGEschen Lösung bei Tertianparasiten, die bis 24 Stunden alt sind, neben der Tüpfelung noch große, der Perniciosafleckung ähnliche Flecken auftreten und daß bei Quartanparasiten 2—5 große rote Flecke im Blutkörperchen nachzuweisen sind, wenn der Parasit nicht älter als 12—24 Stunden ist. Bei älteren Parasiten werden diese Flecke undeutlich (vgl. S. 312).

2. Untersuchung im lebenden Blut.

I. Die großen Parasitenarten.

a) **Plasmodium vivax** (GRASSI u. FELETTI), Tertianparasit.

α) Schizonten.

Auf der Fieberhöhe und im Fieberabfall findet man in den roten Blutkörperchen kleine, blaß-graugelbe, rundliche oder ovale Gebilde, die verwaschene Ränder haben und sich fast gar nicht von der sie umgebenden Blutkörperchensubstanz unterscheiden. Nur an ihren amöboiden Bewegungen kann man sie als lebendige Gebilde erkennen. Sie haben etwa eine Größe von $^1/_5$ Blutkörperchendurchmesser. „Dieses Jugendstadium des Quartan- wie auch des Tertianparasiten ist schwer zu beobachten, da die Substanz des Parasiten sich fast gar nicht von der des roten Blutkörperchens abhebt" (ZIEMANN). Erst 18 Stunden später, wenn die ersten feinen Pigmentstippchen auftreten, kann man die Parasiten mit Sicherheit erkennen. Aber selbst dann können sie noch leicht von einem ungeübten Beobachter übersehen werden. Sind 24 Stunden nach dem Anfall verflossen, ist das lebhaft bewegliche Pigment reichlicher geworden, sind die befallenen roten Blutkörperchen deutlich aufgequollen und verblaßt, so sind diese amöboidbeweglichen, ziemlich reichlich pigmentierten, aber sonst immer noch sehr zarten Parasiten mit nichts anderem mehr zu verwechseln. Sie verändern dauernd ihre Gestalt — strecken Fortsätze (Pseudopodien) aus und ziehen sie wieder ein — und so kommt es, daß man bei den Untersuchungen im frischen Präparate niemals die

den einzelnen Entwickelungsstufen charakteristischen Formen erkennen kann, die uns in den gefärbten Trockenpräparaten so deutlich entgegentraten. Wenn der Parasit 24 Stunden alt, also halberwachsen ist, kann man manchmal in seinem Inneren einen hellglänzenden Fleck beobachten, der als die Kernsubstanz (Chromatin) angesprochen wird. Innerhalb der nächsten 12 Stunden tritt bei deutlich wahrnehmbarem Wachstum eine Zunahme des Pigments und eine Abnahme der amöboiden Beweglichkeit ein.

Erst kurz vor dem Anfall, wenn also der Parasit 46—48 Stunden alt ist, das bis dahin lebhaft bewegliche Pigment, mit Ausnahme einiger weniger Körnchen zur Ruhe gekommen ist und sich entweder in Streifen angeordnet oder in einen oder zwei Blöcken zusammengezogen hat, kann man beobachten, wie nach und nach immer mehr kleine ovale, hellglänzende Flecke (die jungen Parasiten) im Inneren des Parasiten auftreten, bis dieser ganz davon erfüllt ist (Teilungsform). Nun platzt endlich der letzte Rest der Blutkörperchenhülle und die jungen Parasiten, die sehr leicht mit Blutplättchen verwechselt werden können, treten aus, um den Kreislauf von neuem zu beginnen, während das zurückbleibende Pigment von den weißen Blutkörperchen aufgenommen wird. Die Art und Weise, in der sich der junge Parasit (Merozoit) in die roten Blutkörperchen einbohrt, zeigt Fig. 7.

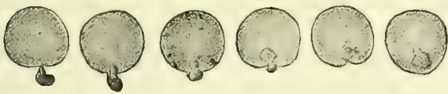


Fig. 7.

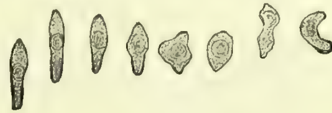


Fig. 8.

Fig. 7. Eindringen des jungen Tertianparasiten (Merozoiten) in das rote Blutkörperchen. 1000mal. Nach SCHAUDINN.

Fig. 8. Junge Merozoiten des Tertianparasiten im frischen Präparat in verschiedenen Bewegungsstadien. 2000mal. Nach SCHAUDINN.

Die feineren Wachstumsvorgänge spielen sich nach SCHAUDINN folgendermaßen ab. Der ganz junge, $1^1/_2$—2 μ große Parasit hat einen $^5/_4$ μ großen Kern. Dicht neben diesem liegt die winzige Ernährungsvakuole, deren Ausdehnung während der ersten 2—3 Stunden stattfindet. Dadurch erhält der Parasit Ringform. Da die Ernährungsvakuole dicht neben dem Kern liegt, ist sie oft für die achromatische Zone erklärt worden. Die ersten Pigmentkörnchen treten bereits bei 4—6 μ großen Parasiten an der Stelle des stärksten Stoffwechsels, der Kerngrenze, auf und lassen sich im polarisierten Licht leicht als glänzende Pünktchen erkennen. Zuerst wächst nur das Plasma. Nach 24—36 Stunden sind seine amöboiden Bewegungen am lebhaftesten. Es läßt eine netzförmige Struktur erkennen. In dieser Zeit beginnen auch die Kernveränderungen. Der Kern lockert sich auf, wird netzförmig und macht dann die oben bereits beschriebenen Stadien in den letzten 12—2 Stunden vor dem Anfall durch.

β) Gameten.

Kleine, auffallend stark pigmentierte Parasiten ohne amöboide Beweglichkeit mit verhältnismäßig großem Kern kann man als Gameten ansprechen. Mit Sicherheit aber lassen sich ohne besondere

Hilfsmittel nur die erwachsenen oder fast erwachsenen Gameten erkennen. Sie sind gewöhnlich etwas größer als ein rotes Blutkörperchen. Das regellos über den ganzen Körper zerstreute Pigment ist in lebhafter Bewegung: „es schwärmt". Auch im frischen Blute kann das geübte Auge unter ihnen zwei Arten unterscheiden. Die eine hat hyalines Plasma, reichliches gelbbraunes Pigment in plumpen Stäbchen und ist fast niemals größer als ein normales rotes Blutkörperchen. Das Plasma der anderen Art ist fein gekörnt, ihr Pigment schwarzbraun und besteht aus feinen Stäbchen und Körnchen. Diese Form ist immer etwas größer als ein normales rotes Blutkörperchen. Die erstere Art stellt die männlichen, die letztere Art die weiblichen Individuen dar. Denn es dauert nicht lange — 10 bis 20 Minuten nach Anfertigung des Präparates — und die Gameten mit hyalinem Plasma werden von zuckenden Bewegungen befallen, ein paarmal hin und her geworfen und dann schnellen aus ihrem Inneren 4—8 lange, dünne Fäden hervor, die etwa 2—3mal so lang als ein Blutkörperchendurchmesser sind, heftig hin und her schlagen, die nächstliegenden roten Blutkörperchen zur Seite peitschen, sich von ihrer Sphäre loslösen, mit schlangenartigen Bewegungen durch das Gesichtsfeld schießen und schließlich in das Innere der zweiten Art von Gameten eindringen, wo sie verschwinden. Wir haben also einen vollständigen Befruchtungsvorgang vor uns, der sich unter dem Mikroskop indes nicht weiter, als eben geschildert, verfolgen läßt. Diese Fäden (Mikrogameten), die mit einzelnen Körnchen besetzt sind, werden Geißeln genannt. Die Geißeln sind nichts weiter als Spermatozoen.



Fig. 9. Geißelbildung bei Tertian-Mikrogametocyten nach Schaudinn. *a* ruhender Mikrogametocyt, *b* Beginn der Geißelbildung, *c* fertige Geißeln, *d* freie, abgelöste Geißel. 1000 mal. Romanowskyfärbung.

Färbt man die in Geißelbildung befindlichen Mikrogametocyten nach Romanowsky, so findet man stets 8 Karyosome (Chromosome), die beim Beginn des Austrittes der Mikrogameten an den Rand der Mikrogametocyten rücken und das Plasma in kleinen Buckeln vorwölben. Das Karyosom bleibt bis zuletzt haften und löst sich erst bei der Abtrennung des Mikrogameten mit ab. Die Verdickungen (Knötchen) des Mikrogameten stellen Chromatinbrocken dar. Häufig aber treten nur 4 Mikrogameten aus und so gelangen oft nicht alle Mikrogametenanlagen zur Entwickelung.

Nun sollte man erwarten, daß sich sehr viel mehr weibliche als männliche Gameten finden würden, da letztere ja regelmäßig 4—8 Geißeln bilden und die Befruchtung dadurch in überreichem Maße gesichert erscheint. Indes die Verhältnisse liegen meist anders. Es sind meines Wissens erst wenig Beobachtungen über das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Gameten veröffentlicht worden.

Stephens & Christophers geben für den Tropenparasiten das Verhältnis der männlichen: weiblichen Gameten = 53:33 an. Ruge fand es bei der Tertiana sehr wechselnd. Je nach dem Fieberstadium, in welchem untersucht wurde, schwankte das Verhältnis der Makrogameten : Mikrogametocyten von 1 : 1 bis 40 : 1. Schaudinn gibt an, daß er wohl manchmal Makrogameten ohne Mikrogametocyten, aber niemals das umgekehrte Verhältnis fand.

b) **Plasmodium malariae,** Quartanparasit.

Die Entwickelung des Quartanparasiten vollzieht sich in ganz entsprechender Weise, wie die eben geschilderte des Tertianparasiten. Nur dauert hier die ganze Entwickelung 72 Stunden. Der Parasitenkörper hebt sich etwas deutlicher von der Blutkörperchensubstanz ab, als derjenige des Tertianparasiten, ist stärker pigmentiert, hat aber nur sehr geringe amöboide Beweglichkeit und teilt sich, wie bereits oben gesagt, nur in 8, höchstens 14 junge Parasiten. Das befallene rote Blutkörperchen verblaßt weder noch quillt es auf. Bis zuletzt behält es seine ursprüngliche Größe und Farbe, so weit sich letztere in noch vorhandenen Blutkörperchenresten erkennen läßt. Der Befruchtungsvorgang zwischen den freien Gameten (Sphären) ist derselbe wie beim Tertianparasiten.

II. Der Tropenfieberparasit.

Plasmodium immaculatum (Grassi & Feletti), der Parasit des Tropenfiebers.

α) Schizonten.

Die Untersuchung auf Tropenfieberparasiten im frischen Präparat ist ziemlich schwierig. Denn erstens sind die kleinen Parasiten bei Neuerkrankungen meistens sehr spärlich, zweitens heben sie sich nur sehr wenig von der Blutkörperchensubstanz ab, haben kein Pigment und entgehen daher einem ungeübten Auge regelmäßig. Dem geübten Beobachter erscheinen sie bei Beginn der Fieberhöhe als kleine, etwa $^1/_6$—$^1/_5$ Blutkörperchendurchmesser haltende hyaline Ringelchen oder Flecke, ohne jedes bestimmte Merkmal. Denn es fehlt ihnen, wie bereits gesagt, das Pigment. Die lebhafte amöboide Beweglichkeit allein läßt ahnen, daß der hellglänzende Fleck ein Parasit sein kann. Die Parasiten liegen meist in der Nähe der Peripherie der roten Blutkörperchen. Gegen Ende der Fieberhöhe haben diese Gebilde, die leicht mit ringförmigen Einrissen oder Vakuolen verwechselt werden können, etwa $^1/_3$ Blutkörperchendurchmesser erreicht. Im Fieberanfall und im Beginn der fieberfreien Zeit werden sie etwas leichter erkennbar, weil sie da manchmal ein kleines Pigmentkörnchen führen. Die weitere Entwickelung bis zum Teilungsvorgang spielt sich in entsprechender Weise wie beim Tertianparasiten ab. Es werden 8—25 junge Parasiten gebildet. Mutterkörper und junge Parasiten sind aber nur etwa $^1/_2$—$^2/_3$ so groß wie beim Tertianparasiten.

Während die mit Tertianparasiten infizierten roten Blutkörperchen aufquellen und verblassen und die von Quartanparasiten befallenen scheinbar unverändert bleiben, können die vom Tropenfieberparasiten infizierten roten Blutkörperchen schrumpfen und nachdunkeln. Es entstehen dann die von Marchiafava & Celli 1890 zuerst beschriebenen Messingkörperchen. Die Behauptung, daß

eine direkte Teilung der jungen Parasiten im Blutkörperchen stattfinden kann (vgl. Anmerkung auf S. 192), ist ebenso wenig erwiesen wie die Behauptung Craigs (1910) von der innerhalb der roten Blutkörperchen stattfindenden Konjugation zweier jugendlicher Parasiten.

β) Gameten.

Die erwachsenen Gameten (Halbmonde, Spindeln und Sphären) unterscheiden sich in ihrer Form wesentlich von denjenigen der großen Parasitenarten. Die Entstehung eines Halbmondes beschreibt Ziemann folgendermaßen: „Mit einem plötzlichen Ruck schnellte sich der runde, mit beweglichem Pigment versehene Körper in die Breite. Es bildete sich die nierenförmige Figur des Halbmondes, an der konkaven Seite überspannt von der schon oft beschriebenen, feinen, bogenförmigen Linie, die man als Rand des entfärbten roten Blutkörperchens auffaßt." Auch bei der Untersuchung im frischen Blute lassen sich bei den Gameten Männchen und Weibchen unterscheiden. Diejenigen Halbmonde, Spindeln und Sphären, die hyalin sind, sind die männlichen, die fein granulierten die weiblichen Individuen. Der Befruchtungsvorgang verläuft analog demjenigen des Tertian- und Quartanparasiten. Doch bemerke ich hier ausdrücklich, daß ein Befruchtungsvorgang zwischen den reifen Gameten nur in dem Blute, das sich außerhalb des menschlichen Körpers befindet, vorkommt


Fig. 10.


Fig. 11.


Fig. 12.

Fig. 10—12. Eigenartig differenzierte Halbmonde (Parthenogenesis?).*) Nach Rowley-Lawson.

und nicht etwa im kreisenden Blute. In jüngster Zeit hat Mary Rowley-Lawson versucht, an gefärbten Präparaten nachzuweisen, daß bei den Tropicagameten eine Befruchtung im kreisenden Blut stattfindet, und daß aus den befruchteten Makrogameten die kleinen als Tropenringe bekannten Jugendformen des Tropenfieberparasiten hervorgingen. Vermutlich hat sie sich durch die Erscheinungen der Chromatinreduktion täuschen lassen. Allerdings finden sich unter den von ihr gegebenen Abbildungen Figuren wie die beistehenden, die aussehen, als ob ein Halbmond in junge Parasiten zerfiele. Es erscheint mir aber nach unseren bisherigen Kenntnissen (vgl. S. 284) viel wahrscheinlicher, daß diese Halbmonde sich in Parthenogenesis befinden. Da die Abbildungen nach Photographien hergestellt und nicht farbig sind, so läßt sich das Plasma nicht vom Chromatin unterscheiden und kein sicheres Urteil über die Natur der fraglichen Gebilde abgeben.

Verhältnis der roten Blutkörperchen zu den Parasiten.

Die Frage, ob die Malariaparasiten in oder auf den roten Blutkörperchen liegen, ist durch Schaudinns Untersuchungen mit Sicherheit bis jetzt für den Tertianparasiten entschieden. In bezug auf den Tropicaparasiten liegen Beob-

*) Vom Verf. hinzugefügt.

achtungen von Lewkowicz, Marchoux, Maurer und Christy vor. Lewkowicz ist der Ansicht, daß der Tropicaparasit auf den roten Blutkörperchen liegt*), denn er läßt sich durch Druck von den Blutkörperchen abquetschen, ohne daß diese einreißen**). Die Lage des Tropicaparasiten auf den roten Blutkörperchen erklärte auch die Erscheinung, daß dieser Parasit so leicht wandständig in den Kapillaren innerer Organe würde. Die infizierten Blutkörperchen klebten einfach an. Nach Marchoux (1897) und Maurer (1902) hingegen liegen die Tropicaparasiten nur zu Anfang ihrer Entwickelung auf den roten Blutkörperchen und dringen später mit Hilfe zweier Pseudopodien in die Blutkörperchen ein. Thayer nimmt an, daß die Malariaparasiten im allgemeinen deshalb innerhalb der roten Blutkörperchen liegen, weil ihre Umrisse stets verwachsen sind, weil die Pseudopodien nie über den Blutkörperchenrand hinausragen und weil man das Austreten aus den roten Blutkörperchen beobachten kann. Mit Sicherheit kann man jedenfalls beobachten, daß die Halbmonde innerhalb der roten Blutkörperchen liegen. Die Behauptung von Sabrazès aber, daß die Jugendformen der roten Blutkörperchen, die granulo-reticulo-filamentösen Blutkörperchen, nie Malariaparasiten enthielten, hat sich nach den Untersuchungen von Schilling nicht bestätigt.

D. Kurze Zusammenfassung der Unterschiede zwischen den einzelnen Parasitenarten.

1. Biologisch. Die Entwickelung des Tertianparasiten dauert 48 Stunden, diejenige des Quartanparasiten 72 Stunden. Die Entwickelungsdauer des Tropenfieberparasiten schwankt zwischen 24 und 48 Stunden. Während bei den beiden großen Parasitenarten sich die freien geschlechtlichen Individuen (Gameten) ohne Einschieben einer besonderen Form entwickeln, tritt beim Tropenfieberparasiten die Zwischenform des Halbmondes auf. Der Tertianparasit entfärbt das von ihm befallene rote Blutkörperchen und bringt es zum Aufquellen. Die vom Quartan- und Tropenfieberparasiten befallenen roten Blutscheiben behalten bis zuletzt Farbe und Größe. Ja, die vom Tropenfieberparasiten befallenen roten Blutkörperchen haben eher Neigung, sich dunkler (messingartig) zu färben und zu schrumpfen. Außerdem findet die Teilung des Tropenfieberparasiten gewöhnlich nur in inneren Organen***) (Milz, Knochenmark und Gehirn) statt, bei den großen Parasitenarten aber regelmäßig im peripherischen Blute.

2. Morphologisch. Die morphologischen Unterschiede treten in gefärbten Trockenpräparaten viel deutlicher hervor als im lebenden Blute. Das gilt namentlich für die im lebenden Blute schwer zu erkennenden Ringformen. Aber selbst in gefärbten Trockenpräparaten sind nicht alle Ringformen voneinander zu unterscheiden. So ist es z. B. vollkommen unmöglich, die kleinen Tertian- und Quartanringe voneinander und von den großen Tropenringen zu unterscheiden, während die kleinen und mittleren Tropenringe sich durch die haarfeine Zeichnung ihres Ringes sofort von allen anderen Ringformen unterscheiden†).

Aber schon 18 Stunden alte Tertian- und Quartanparasiten unterscheiden sich ihrer Gestalt nach recht gut. Während der Tertian-

---

*) Okintschitz (1894) nahm dasselbe an, weil sich die Tropicaparasiten so auffallend stark färben.

**) Bei den großen Parasitenarten kann man aber bei der gleichen Prozedur das Einreißen und nachherige Aufquellen der Blutkörperchen beobachten. Deshalb liegen sie innerhalb der Blutkörperchen (Lewkowicz).

***) Vgl. Anmerkung 2 auf S. 191.

†) Die Unterscheidung zwischen kleinen Tertian-, Quartan- und großen Tropenringen ist eventuell durch die verschiedene Tüpfelung und Fleckung möglich (vgl. S. 198 und 312).

parasit sehr häufig bis kurz vor der Reifung die Ringform (Gameten), wenn auch in etwas veränderter Gestalt beibehält oder in den abenteuerlichsten amöboiden Formen erscheint, geht der Quartanparasit mit Vorliebe in Bandform (Schizonten) über, die er ebenfalls bis kurz vor der Reifung beibehält. Er kann allerdings auch in Gestalt kleiner blauer Scheiben, die das rote Blutkörperchen mehr oder weniger ausfüllen, erscheinen (Gameten), und dann ähnelt er zuweilen

	Parasitenart	Entwicklungsdauer	Zustand der befallenen Blutkörperchen	Asexuale Formen (Schizogonie)				Sexuale Formen	
				Jugendform	Form d. halberwachsenen Parasiten	Form der erwachsenen Parasiten	Teilungsform und Anzahl der neugebildeten Parasiten	Halbmonde und Spindeln	Sphären
Machen ihren ganzen Entwickelungsgang im peripherischen Blut durch.	Tertianparasit	48 Stunden	Nach 18–20 Stunden bereits aufgequollen und verblaßt. Bei Romanowskyfärbung fein getüpfelt.	1. Siegelring von $^1/_3$ Blutkörperchendurchmesser. 2. Lebhafte amöboide Beweglichkeit.	1. Amöboide Form von $^1/_2$ bis $^3/_4$ Blutkörperchengröße mit reichlich Pigment. 2. Stärkste amöboide Beweglichkeit.	Feingelappte oder unregelmäßig gestaltete Scheibe bis zu $1^1/_2$ Blutkörperchengröße, Pigmentblock in der Mitte. Amöboide Beweglichkeit hat aufgehört.	Feingelappte oder unregelmäßig gestaltete Scheibe von $1^1/_2$ Blutkörperchengröße, 15–25 junge Parasiten, Maulbeerform. Stets im peripherischen Blut zu finden.	fehlen	Von $1^1/_2$ Blutkörperchengröße (♀) oder von Blutkörperchengröße (♂) Pigment zerstreut. Pigment lebhaft beweglich
	Quartanparasit	72 Stunden	Scheinbar stets normal. Bei Brugscher Färbung im Jugendstadium spärlich und grob gefleckt.	1. dsgl. 2. Amöboide Beweglichkeit gering.	Schmäleres oder breiteres Band, stark pigmentiert.	Ziemlich regelmäßig gestaltete rundliche Scheibe von Blutkörperchengröße mit Pigmentblock in der Mitte. Amöboide Beweglichkeit hat aufgehört.	Ziemlich regelmäßig gestaltete Scheibe von Blutkörperchengröße, 8 junge Parasiten, Margaritenform. Stets im peripherischen Blut zu finden.	dsgl.	Bis zu Blutkörperchengröße. Pigment zerstreut. Pigment lebhaft beweglich
Nur der Anfang der Entwickelung spielt sich im peripherischen Blut ab, die Teilung u. Reifung in den Kapillar. inn. Organe.	Tropenfieberparasit	24—48 Stunden	Scheinbar normal (manchmal geschrumpft und dunkler von Farbe als gewöhnlich). Bei Halbmonden entfärbt. Bei Giemsafärbung mit Alkali oder Brugscher Färbung mit Maurerscher Perniciosafleckung	1. Haarfein. Ring von $^1/_6$ bis $^1/_4$ Blutkörperchendurchmesser. 2. Sehr lebhafte amöboide Beweglichkeit.	Siegelring von $^1/_3$ Blutkörperchendurchmesser, nicht von den kleinen Ring. des Tertian- und Quartanparasiten zu unterscheid. Hin u. wieder einzelne Pigmentkörnchen.	Wie oben aber höchstens von $^3/_4$ Blutkörperchengröße. Amöboide Beweglichkeit hat aufgehört.	Wie oben aber unter Blutkörperchengröße, 8–25 junge Parasiten. Für gewöhnlich nur in den Kapillar. innerer Organe zu finden. Nur in seltenen Ausnahmefällen im peripherisch. Blut.	vorhanden	Höchst. $^3/_4$ Blutkörperch. größe. Pigment zerstreut. Pigment lebhaft beweglich

den heranwachsenden Formen des Tropenfieberparasiten, die man in den Haargefäßen von Gehirn, Milz und Knochenmark findet. Doch unterscheiden sich beide Arten durch die Pigmentbildung. Beim Quartanparasiten haben wir stets feines, bis staubförmiges Pigment, beim Tropicaparasiten gröbere Pigmentschollen.

Die Teilungs- (Sporulations-)formen der beiden großen Parasitenarten unterscheiden sich deutlich durch ihre Größe und die Anzahl der gebildeten jungen Parasiten. Der Tertianparasit teilt sich in 15—25, der Quartanparasit meist nur in 8 junge Parasiten. Die Teilungsfigur des Tropenfieberparasiten, die, was Zahl der neu gebildeten Parasiten anbetrifft, unter Umständen mit dem Tertianparasiten, manchmal mit dem Quartanparasiten übereinstimmt, ist so viel kleiner als die Teilungsfigur der beiden großen Parasitenarten, daß sie sofort an dem Größenunterschied erkannt werden kann. Dasselbe gilt für die erwachsenen freien Gameten (Sphären) des Tropenfieberparasiten gegenüber den Sphären der beiden großen Parasitenarten, während die freien Gameten (Sphären) des Tertian- und Quartanparasiten durchaus nicht immer voneinander zu unterscheiden sind, weil die Größenunterschiede hier so gering sein können, daß sie zur sicheren Unterscheidung nicht mehr genügen und andere Unterscheidungsmerkmale nicht vorhanden sind.

Die Vorstufe der Tropenfiebersphären endlich, die Halbmonde und Spindeln, kommen nur beim Tropenfieberparasiten vor und sind so eigenartig gestaltet, daß sie mit keiner anderen Parasitenform verwechselt werden können.

In der vorstehenden Tabelle sind die biologischen und morphologischen Unterschiede zwischen den 3 Parasitenarten kurz zusammengestellt.

Aus dem Gesagten geht also hervor, daß ich drei verschiedene Parasitenarten annehme. Diese drei Parasitenarten sind, wie wir gesehen haben, gut charakterisiert und namentlich sind die großen Arten (Tertian- und Quartanparasiten) deutlich von dem Parasiten des Tropenfiebers geschieden.

Indes eine Reihe von Autoren, Laveran an ihrer Spitze, erklären die Malariaparasiten für einheitlich aber polymorph. Die Gründe, die Laveran dazu bestimmen, werden wir in dem Kapitel „Pathogenese" näher zu erörtern haben (vgl. S. 278).

E. Entwickelung der menschlichen Malariaparasiten in der Stechmücke Anopheles.

(Geschlechtlicher Entwickelungsgang, Sporogonie, propagative Fortpflanzung, Amphigonie.)

Während es bei der Untersuchung des ungeschlechtlichen Entwickelungsgangs der Malariaparasiten notwendig war, gefärbte Trockenpräparate zu verwenden, um die charakteristischen Formen der einzelnen Parasitenarten zur Darstellung bringen zu können und andererseits jede der drei menschlichen Parasitenarten besonders geschildert werden mußte, weil in der Entwickelung der einzelnen Arten deutliche Unterschiede vorhanden sind, bietet es keinen Vorteil, den geschlechtlichen Entwickelungsgang der Parasiten, der sich in der Stechmücke Anopheles abspielt, in gefärbten Präparaten zu untersuchen. Das ungefärbte frische lebende Präparat läßt die einzelnen

Entwickelungsstufen gut erkennen und der ganze geschlechtliche Entwickelungsgang der drei Parasitenarten in der Mücke verläuft mit ganz belanglosen Unterschieden so vollständig gleich, daß es genügt, ihn im allgemeinen zu schildern*).

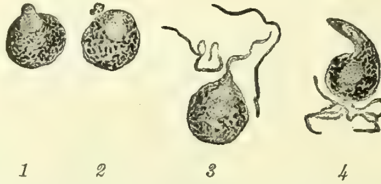
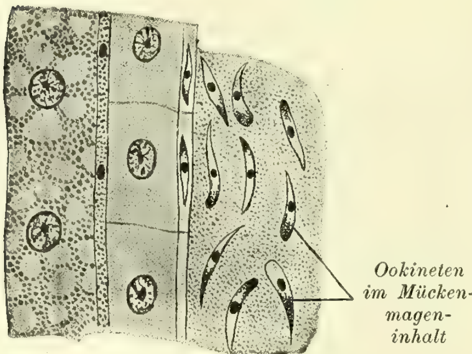


Fig. 13. Befruchtungsgang beim Tertianparasiten nach Schaudinn. 1000 mal. *1* Vorwölben der Kernsubstanz des Makrogameten, *2* Makrogamet mit abgeschnürter Kernsubstanz (Reduktionskörper), *3* Eindringen des Mikrogameten in den Makrogameten, *4* der befruchtete Makrogamet ist zum Ookineten geworden. Unter ihm liegen einzelne durch eine Absonderung des Makrogameten gelähmte Mikrogameten, so daß keine Ueberfruchtung eintreten kann.

Die erste Stufe der geschlechtlichen Entwickelung der Malariaparasiten hatten wir bereits bei der Untersuchung des frischen Malariablutes kennen gelernt: Die Bildung von Geißeln (Spermatozoën) durch die männlichen Gameten und das Eindringen dieser Geißeln in den weiblichen Gameten. Dieser Vorgang (anisogame Befruchtung)**), der sich in gleicher Weise im Magen der weiblichen



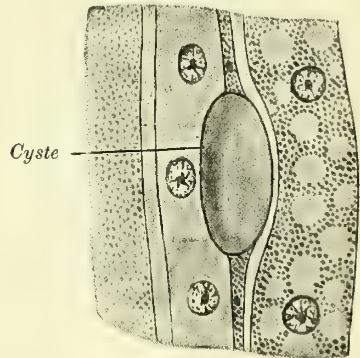


Fig. 14. Fig. 15.

Fig. 14. Eindringen des Ookineten in die Magenwand der Anopheline. Nach Grassi.
Fig. 15. Lage der Cyste in der Magenwand nach Grassi.

*) Nach Kinoshita unterscheiden sich z. B. Tropica- von Tertiancysten lediglich dadurch, daß erstere halbkreisförmig angeordnetes Pigment haben, während das Pigment der letzteren unregelmäßig zerstreut ist. Außerdem sind die Tropicacysten an ihrer Peripherie stärker lichtbrechend, so daß sie sich leichter vom Gewebe abheben als die Tertiancysten.

**) Diese Art der Befruchtung, die durch die Vereinigung verschieden gearteter Gameten, d. h. eines ausgesprochen männlichen Individuums mit einem ausgesprochen weiblichen Individuum erfolgt, wird von den Zoologen „anisogam" genannt, im Gegensatz zu einer Befruchtung durch gleich geartete Gameten, die als „isogam" bezeichnet wird.

Stechmücke (Anopheles) 20 Minuten bis 2 Stunden nach dem Blutsaugen vollzieht, ist ein regulärer Befruchtungsakt.

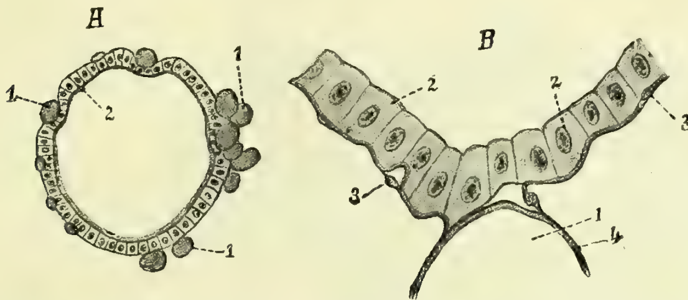


Fig. 16. A Lage der Cysten zur Magenwand. *1* Cysten in verschiedenen Entwickelungsstadien, *2* Magenwand. B Dasselbe stark vergrößert. *1* Cyste, *2* Magenepithel, *3* Muskelfasern, *4* Cystenwand. Nach GRASSI.

Die feineren Vorgänge bei der Befruchtung der Tertianparasiten im Mückenmagen sind nach SCHAUDINN folgende. Zunächst verliert das Pigment des Makrogameten im Mückenmagen seine Beweglichkeit. Etwa 10—20 Minuten nach dem Saugen wölbt die Kernsubstanz des Makrogameten einen kleinen buckelartigen Höcker vor, der nach 5—10 Minuten als ganz kleines Klümpchen abgeschnürt wird und dann zerfällt (Reduktionserscheinung). Die ausgestoßene Kernsubstanz dient wahrscheinlich zur Anlockung der Mikrogameten, weil nur in der Nähe reduzierter Makrogameten die Mikrogameten zu finden sind. Nun streckt der reduzierte Makrogamet einen Plasmahügel nach Art eines Empfängnishügels aus, und sobald dort ein Mikrogamet kleben bleibt, wird er blitzartig schnell mit dem letzteren in das Plasma eingezogen. Um Ueberbefruchtung zu verhindern, sondert der befruchtete Makrogamet sodann eine gallertartige Substanz ab, durch welche später ankommende Mikrogameten gelähmt werden.



Fig. 17. Mückenmagen mit vollentwickelten, sichelkeimhaltigen Cysten bei schwacher Vergrößerung. Nach DANIELS.

Der befruchtete weibliche Gamet wird Ookinet, Zygot oder Amphiont genannt. Die nun folgende Stufe der Entwickelung, das Auswachsen des Ookineten in Würmchenform geschieht derart, daß aus dem befruchteten weiblichen Gameten ein einem keimenden Pflanzensamen ähnlicher Fortsatz hervorwächst, der sich allmählich verlängert

und leicht krümmt, bis das Würmchen fertig ist. Dieses Würmchen, das sichelförmig gekrümmt ist, sich in die Länge strecken kann und

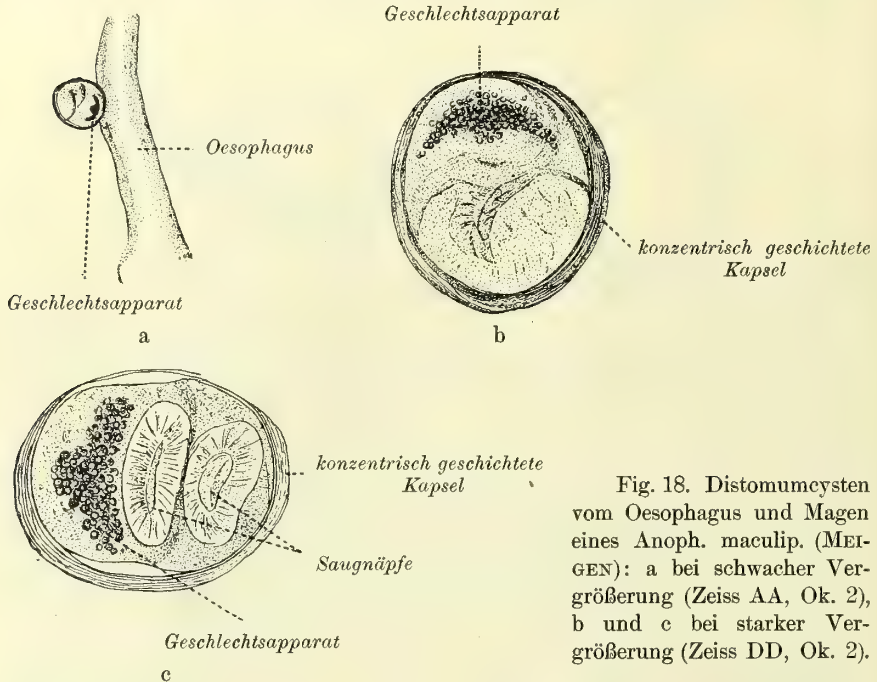


Fig. 18. Distomumcysten vom Oesophagus und Magen eines Anoph. maculip. (Meigen): a bei schwacher Vergrößerung (Zeiss AA, Ok. 2), b und c bei starker Vergrößerung (Zeiss DD, Ok. 2).

das träge Vorwärtsbewegungen macht, bohrt sich innerhalb der ersten 48 Stunden, nachdem die Mücke Blut gesogen hat, in die Magenwand der Anopheline ein, rollt sich auf, schiebt den elastischen Teil der Magenwand in Gestalt einer freien Kapsel vor sich her und wölbt auf diese Art die Magenwand kugelig nach außen vor. Sind 48 Stunden nach dem Blutsaugen vergangen, so haben sich alle Würmchen (Ookineten) in die Magenwand der Mücke eingebohrt und man findet sie nicht mehr im Mageninhalt. Der eingekapselte Parasit wird als Oocyste (Zygot, Cyste) bezeichnet und stellt in seinem jüngsten Stadium ein hyalines ovales oder rundes Gebilde von etwa Blut-

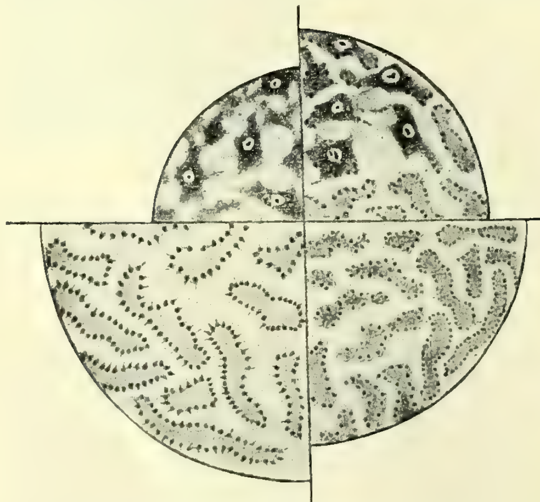


Fig. 19. Schematische Darstellung der verschiedenen Stadien der Sporozoïtenbildung nach Grassi.

körperchengröße dar, das unregelmäßig zerstreute und manchmal lebhaft bewegliche Pigmentkörnchen enthält.

Auf dieser Entwickelungsstufe finden wir den Parasiten, sobald 2—3 Tage nach dem Blutsaugen vergangen sind und die Mücke sich in einer Temperatur von 24 bis 30° C befunden hat. Die Oocyste wächst bei dieser hohen Temperatur sehr schnell. Nach 5 Tagen ist sie bereits 6mal so groß (16—18—30 μ) als am 2. Tage und beginnt in ihrem Inneren neue kleine Cysten (Tochtercysten, Blastophoren, Sporoblasten) zu bilden. Nach Grassi besitzen die Oocysten zahlreiche Kerne, die sich um die eben genannte Zeit durch Amitose außerordentlich vermehren. Um diese Kerne herum legt sich immer eine gewisse Menge von Protoplasma, und die Sporoblasten (Tochtercysten) sind fertig. In diesen Tochterkugeln entwickelt sich sehr bald eine feine Strichelung, die immer deutlicher wird. Schließlich erscheint die ganze, sehr stark gewachsene Cyste (36—40—60 μ) fein gestrichelt. Diese feine Strichelung ist der Ausdruck der dicht aneinander gelagerten Sichelkeime (Sporozoïten, Zygotoblasts, Germinalrods, Blasts), die zu Tausenden die Cyste erfüllen, und auf gleiche

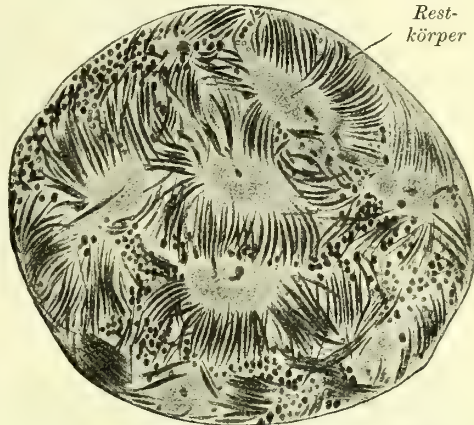


Fig. 20. Lagerung der Sichelkeime in reifen Cysten nach Grassi.

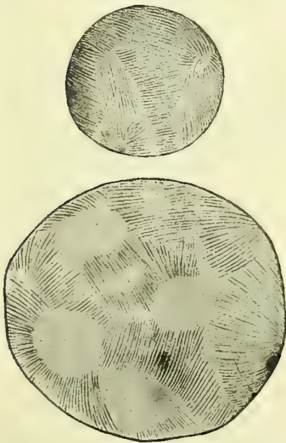


Fig. 21.

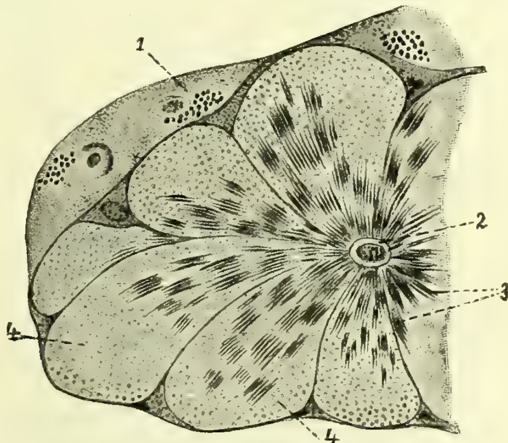


Fig. 22.

Fig. 21. Schnitte durch reife Cysten, um die Lagerung der Sichelkeime (Sporozoïten) zu zeigen. Nach Grassi.

Fig. 22. Schnitt durch eine Speicheldrüse einer Anopheline, um die Anhäufung der Sichelkeime zu zeigen. *1* Corp. adipos., *2* Drüsenausführungsgang, *3* Sichelkeime, *4* Speicheldrüsenzellen, Sekret enthaltend.

Weise im Sporoblasten entstanden sind, wie vorher die Sporoblasten in der Oocyste. Die reifen Cysten, noch am Mückenmagen sitzend,



Fig. 23.



Fig. 24.

Fig. 23. Sichelkeime in ihren verschiedenen Formen. (Nach Grassi.)
Fig. 24. Sichelkeime, nach Romanowsky gefärbt, ca. 1000mal. Nach Grassi.

platzen. Die Sichelkeime treten in die freie Bauchhöhle, werden vom Lymphstrom aufgenommen und gelangen schließlich — vermutlich infolge eines chemotaktischen Reizes — in die Speicheldrüsen, wo

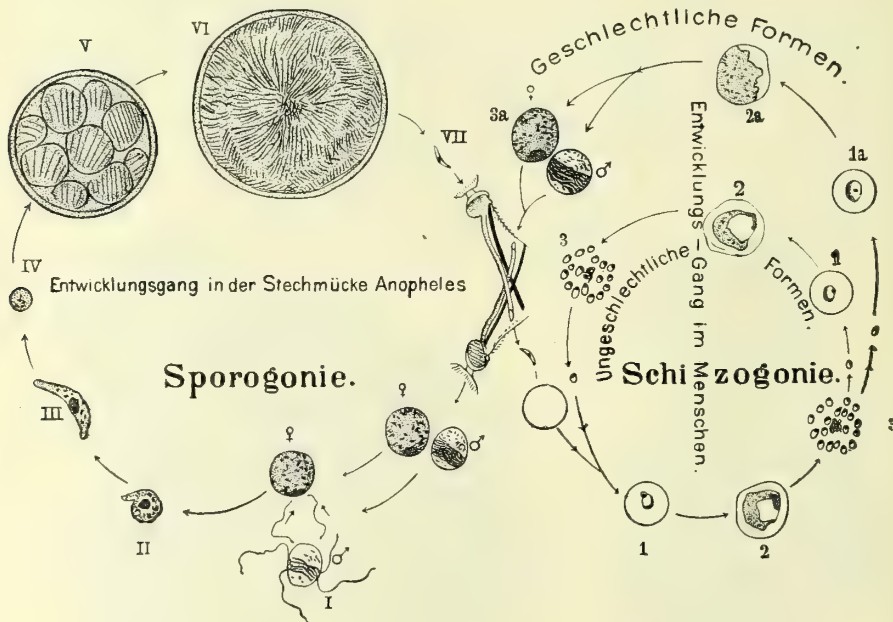


Fig. 25. Der doppelte Entwickelungsgang des Tertianparasiten im menschlichen Blute und im Anopheles. (Unter Zugrundelegung des von Eysell gegebenen Schemas gezeichnet von Verf.) 1—3 Entwickelungsgang der ungeschlechtlichen Formen, 1a—3a Entwickelungsgang der geschlechtlichen Formen. I—III Entwickelung des Parasiten im Mückenmagen. I Kopulation, II und III Heranwachsen des Ookineten. IV—VI Entwickelung der Oocysten an der Magenwand der Mücke. IV Kleinste Form der Oocysten, V fertige Sporoblasten (Tochtercysten), VI Cyste mit Sichelkeimen, VII einzelner Sichelkeim aus einer Speicheldrüse.

sie sich in Unmengen anhäufen. Im Durchschnitt kann man rechnen, daß 8—10 Tage nach dem Saugen von Malariablut die ersten Sichelkeime in den Speicheldrüsen des weiblichen Anopheles abgelagert sind (natürlich immer vorausgesetzt), daß sich die Temperatur zwischen 24 und 30° C bewegte) und daß dann der Stich einer solchen Mücke Malariafieber nach sich zieht.

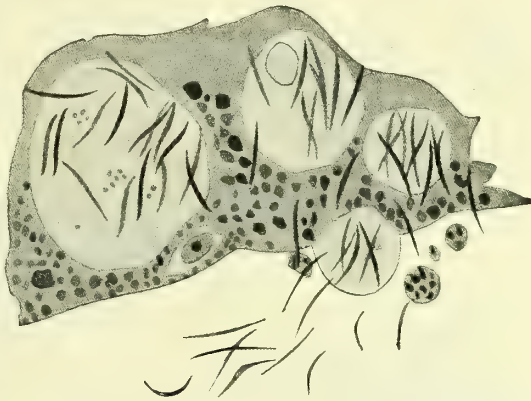


Fig. 26. Sichelkeime des Tropenfieberparasiten in den Speicheldrüsen eines Anopheles costalis. (Nach STEPHENS & CHRISTOPHERS.)

Die Sichelkeime selbst sind feine, zarte, hyaline Gebilde, die etwa $1^1/_2$mal so lang als ein Blutkörperchendurchmesser sind. In Ruhe erscheinen sie als schmallanzettliche Körper (etwa 8mal so lang als breit). Sie haben eine schwache Eigenbewegung, krümmen sich, so daß sie sichelförmig werden, strecken sich wieder, legen sich in Ringform zusammen und zeigen in ihrem Inneren einen hellen Fleck (Kern).

Die nach ROMANOWSKY gefärbten Sichelkeime haben in der Mitte ein verhältnismäßig großes, rotes Chromatinkorn, während der Rest des Sichelkeimes blau erscheint, und zwar an seinen Enden stärker als gegen das Chromatinkorn hin.

Wie sich die durch den Stich eines Anophelinenweibchens in das menschliche Blut eingeimpften Sichelkeime verändern und welche Umwandlung sie durchmachen, bis sie in der Form der uns bekannten Malariaparasiten erscheinen, hat zuerst SCHAUDINN beobachtet. Danach brauchen die Sichelkeime des Tertianparasiten etwa $^3/_4$—1 Stunde, um in ein rotes Blutkörperchen einzudringen. Der eingedrungene Sichelkeim (Sporozoit) ist von einem eben eingedrungenen Parasit (Merozoit) nicht zu unterscheiden. Nach 3—5 Stunden entwickelt sich bereits neben dem Kern die kleine Ernährungsvakuole.

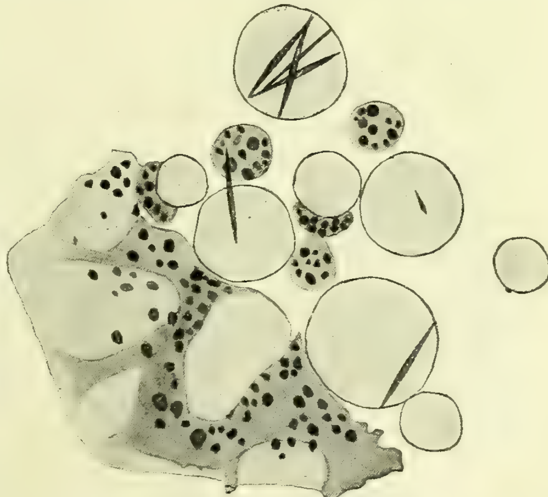


Fig. 27. Pseudosichelkeime (Pseudonavicellen). (Nach STEPHENS & CHRISTOPHERS.)

Indes die eben geschilderte regelmäßige Entwickelung der menschlichen Malariaparasiten im Anophelinenweibchen geht nur dann vor sich, wenn die vorher angegebene hohe Temperatur vorhanden ist. Aber eine bei 20° C begonnene Entwickelung des Tropica- und Tertianaparasiten geht auch dann noch weiter, wenn die Temperatur vorübergehend bis auf 8° C fällt (van der Scheer, Schoo, Jancsò). Die unter diesen Verhältnissen erzeugten Sichelkeime sind, was be-

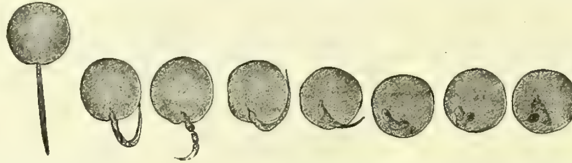


Fig. 28. Eindringen eines Tertiansichelkeims in rote Blutkörperchen. 1000mal. Nach Schaudinn.

sonders wichtig ist, nach Jancsòs Versuchen an Menschen auch virulent. Während nun bei einer ständigen Temperatur von 25° C die Sichelkeime etwa nach 14 Tagen in den Speicheldrüsen erscheinen, bilden sich bei 20° C sichelkeimhaltige Cysten erst nach 20 Tagen am Mückenmagen und bei 17—15° C gar erst nach 53 Tagen. Bei 15° C ständiger Temperatur entwickelt sich der Tertianparasit nicht mehr, nach Grassi sogar schon bei 20—22° C nicht mehr.

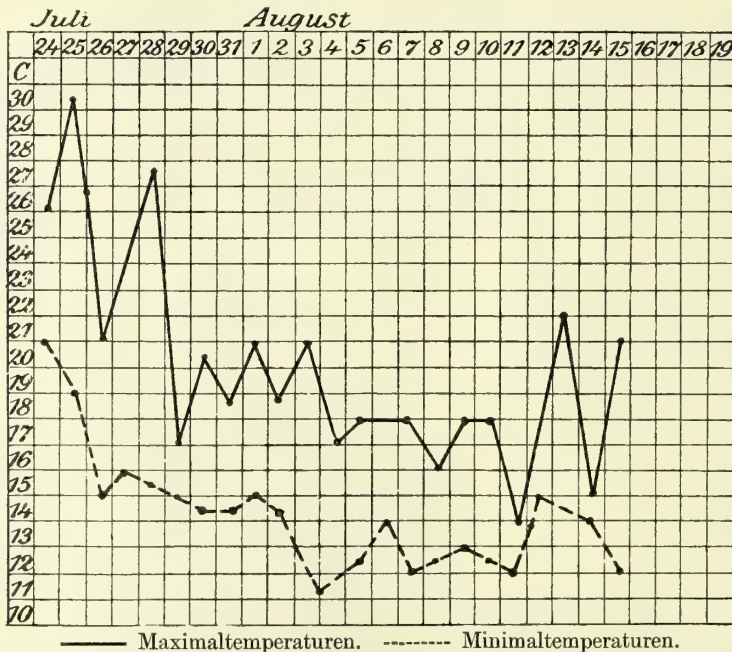


Fig. 29. Temperaturverhältnisse bei der eine Entwickelung der Tertianparasiten im Anopheles stattfand. (Nach van der Scheer.)

Der Quartanparasit hingegen, der am schwierigsten in den Anophelinen zu züchten ist, gedeiht bei 19° und 20° C recht gut, entwickelt sich aber sowohl bei 16,5° C (Grassi) als auch bei 30° C

nicht mehr (Jancsó). Kinoshita hat allerdings in Formosa auch während der heißen Zeit Quartanfieber beobachtet. Er spricht sich aber nicht darüber aus, ob es Neuerkrankungen waren.

Neben der Temperatur scheint auch noch die Nahrung der Mücken Einfluß auf die Entwickelung der Malariaparasiten zu haben. Wenigstens gelang Schoo die Infektion von Anophelinen, die lediglich mit destilliertem Wasser gefüttert waren, sehr viel sicherer, als von solchen, die mit Apfelschnitten gefüttert wurden.

Black spores (Rosssche Keime). Neben den in ihrer Bedeutung bekannten Sichelkeimen finden wir noch andere Gebilde, deren Natur erst vor wenigen Jahren erkannt worden ist. Es sind das die sogenannten Black spores. Man findet sie sowohl in den Cysten am Magen als auch in den Speicheldrüsen. Sie stellen braungelbe bis braunschwarze, S-förmig gekrümmte oder kommaförmige Gebilde dar, die etwas länger als ein Sichelkeim, aber wenigstens doppelt so breit sind. Sie liegen wie Sichelkeime in Cysten zusammen, und die aus black spores bestehenden Cysten erscheinen infolgedessen schwarz. Sie können ebenso wie die sichelkeimhaltigen Cysten bereits mit schwacher Vergrößerung (Leitz, Obj. 3) deutlich erkannt werden. Die einzelnen Rossschen Keime (black spores) sind nicht immer gut entwickelt. Manchmal erscheinen sie in Form plumper brauner Stäbchen, die nur halb so groß als eine vollentwickelte schwarze Spore sind. Manchmal trifft man sie auch zusammen mit normalen Sichelkeimen in ein und derselben Cyste an. Diese eigentümlichen Gebilde sind von Noya als durch Superparasitismus eines Nosema bedingt erkannt worden.

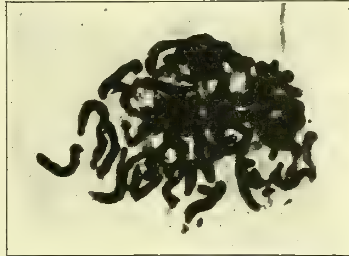


Fig. 30. Rosssche Keime (Black spores). 500mal vergr. Glycerinpräparat.

E. Züchtung der Malariaparasiten in vitro.

In jüngster Zeit hat Bass (Journ. Trop. Med. Hyg., 15. XI. 11) über die erfolgreiche Züchtung aller drei Malariaparasitenarten „in vitro" berichtet. Nach seinen Angaben gelang die Züchtung durch Zerstörung des Komplements im Blut. Er hielt nämlich das malariaparasitenhaltige, mit Natriumcitrat versetzte Blut $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde bei 40° C. Dadurch wurde die Komplementbildung verhindert, ohne daß die Parasiten zerstört worden wären oder eine Protozoolyse hätte stattfinden können. Derartig streng anaërob gehaltene Kulturen ließen sich leicht überimpfen und blieben 20 Tage lebensfähig. Auch in defibriniertem Blute gelang die Kultur bei strenger Anaërobiose.

Eine Bestätigung dieser Angaben ist bisher noch nicht erfolgt.

F. Stellung der Malariaparasiten im System.

Das bisher geltende System der Protozoen, das noch vor einigen Jahren dank den Arbeiten von Schaudinn und Doflein eine gewisse

Festigkeit erhalten zu haben schien, ist durch die Untersuchungen von Hartmann sowie diejenigen von Hartmann & Jollos wieder in Frage gestellt worden. Hartmann möchte die Hämosporidien, mit denen wir es hier zu tun haben, zusammen mit den Trypanosomen als Ordnung der Binucleata den Flagellaten angliedern, weil er die Hämosporidien als durch intracelluläre Lebensweise zurückgebildete, trypanosomenähnliche Flagellaten auffaßt. Denn sie besitzen seiner Meinung nach alle den Hauptkern = Trophonucleus und den ebenfalls als echten Kern aufgefaßten Blepharoplast = Kinetonucleus. Allerdings hätte gerade bei den Malariaparasiten die weiteste Rückbildung des lokomotorischen Apparates stattgefunden. Denn ihnen fehlte während des größten Teils des Entwickelungsganges nicht nur die Geißel, sondern auch der Blepharoplast. Hartmann nimmt an, daß der Blepharoplast wieder in den Hauptkern hineingerückt ist, von dem er durch heteropole Mitose abgespalten wurde. Am ehesten ließen sich die Blepharoplasten noch bei Tertian- und Tropicagametocyten nachweisen. Ebenso scheint bei den jungen zweikernigen Tropicaparasiten der eine Kern ein Blepharoplast zu sein.

Als phylogenetische Ausgangsform sämtlicher Blutprotozoen wird Leptomonas (= Chrithidia) angesehen.

Aber Alexeieff (C. r. soc. Biol., T. 69, 532) hat diese neue Einteilung Hartmanns als Künstelei bezeichnet und heftig, wenn auch nicht ganz überzeugend, angegriffen.

Einteilung der Binucleata nach Hartmann und Jollos.

I.	Familie:	Trypanoplasmidae:	Prowazekia Trypanoplasma
II.	„	Trypanosomidae:	Leptomonas Herpetomonas Trypanosoma Schizotrypanum Endotrypanum
III.	„	Halteridiae:	Haemoproteus
IV.	„	Leukocytozoidae:	Leukocytozoon
V.	„	Haemogregarinidae:	Haemogregarina pro parte Karyolysus (?) Lankesterella
VI.	„	Piroplasmidae:	Leishmania Toxoplasma Babesia
VII.	„	Plasmodidae:	Achromaticus Polychromophilus Proteosoma Plasmodium

Literatur.

Abbott & Councilman, A contrib. to the patholog. of mal. fev. Amer. journ. of med. scienc., 1885.

Baccelli, Studien über Malaria.

Ball, On some diffic. in the diagn. of typh. fev. Med. Rec., Vol. 34, 225, 1888.

Bein, Aetiol. und exper. Beiträge z. Malaria. Charité-Annal., 16. Jahrg.

v. d. Borne, Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg., Bd. 11, Nr. 4.

Brandt, Beitrag z. Malariafrage. Deutsche med. Wochenschr., 1890, S. 864.

Brug, S. L., Over de veranderingen in de door malaria parasiten geïnfecteerde bloodlichampjies. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, Deel 50, p. 716.

Canalis, Sur le cycle évolut. des corps en croiss. etc. Arch. ital. de Biol., 1889.
— Etud. sur l'infect. mal. Arch. ital. de Biol., 1890.

Chenzinsky, Zur Lehre über die Malaria. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 3, 457.

Christy, C., Malaria: the mode of entry of the spore into the red corpuscle. Brit. med. journ., 19. IX. 1903.

Councilman, Neuere Unters. üb. Laverans Organ. d. Malaria. Fortschr. Med., 1888.

Craig, Charles F., The classification of the malaria plasmodia. Boston med. journ., 27. V. 1909.
— The malarial fevers, Haemoglobinuric fever and the blood protozoa of man. London 1909.

Dock, Furth. stud. in mal. dis. The Med. News, 1891.

Doflein, F., Lehrbuch der Protozoenkunde. Jena 1911, 3. Aufl.

Dolega, Zur Aetiol. d. Malaria. 9. Kongr. f. inn. Med., 1890.
— Blutbefund b. Malaria. Fortschr. Med., 1890.

Ehrlich & Guttmann, Berl. klin. Wochenschr., 1891, S. 953.

Goldhorn, The New York University Bull. Med. Sc., Vol 1, Nr. 2, April 1901.

von Gorkom, W. J., De uniteit van den malaria parasiet. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië. 1902, Deel 42 u. 1903, Deel 43.

Grassi, Die Malaria. 1901.

Grawitz, Berl. klin. Wochenschr., 1892, S. 141.

Guttmann, siehe Ehrlich & Guttmann.

Hartmann, M., Das System der Protozoen. Arch. Protistkd., Bd. 10, 139, 1907.

Hartmann & Jollos, Die Flagellatenordnung „Binucleata" etc. Arch. f. Protistkd., Bd. 19, 1910.

v. Jaksch, Ueber Malariaplasmodien. Prag. med. Wochenschr., 1890.

Jancso, N., Zur Frage der Infektion der Anoph. claviger mit Malariaparasiten bei niederer Temperatur. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 36.

James, Medical Record, 1888, p. 269, The microorg. of mal.

Kinoshita, Ueber die Verbreitung der Anoph. auf Formosa und deren Beziehungen zu den Malariafiebern. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg., Bd. 10, 621.

Kohlstock, Ein Fall von trop. bil. Malariakr. usw. Berl. klin. Wochenschr., 1892, Nr. 19.

Kruse, Der gegenw. Stand unserer Kenntnis von der par. Protoz. Hyg. Rundschau, 1892, Nr. 9.

Lewkowicz, H., Ueber den Entwickelungsgang und die Einteilung der Malariaparasiten. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 21, Nr. 4, 1897.

Marchoux, Le Paludisme au Sénégal. Ann. Inst. Pasteur, 1897.

Martin, Ueb. d. Krankheitserreg. d. Mal., Münch. med. Wochenschr., 1890, Nr. 3.

Maurer, E., Die Malaria perniciosa. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 32, 695

Metschnikoff, Zur Lehre v. d. Malariakr. Ref. in Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., S. 624.

v. Noorden & Hertel, Zur diagn. Verwert. d. Malariaplasmod. Berl. klin. Wochenschr., 1891, S. 300.

Okintschitz, E., Ueber Plasmod. malariae. C. R. Congrès inter. d'hyg. démogr., Budapest 1894, II., p. 541.

Osler, An addr. on the hematoz. of mal. Brit. med. journ., 1887, p. 556.

Paltauf, Zur Aetiolog. d. Febr. interm. Wien. klin. Woch., 1890, Nr. 2 u. 3.

Pezopulo & Cardamatis, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 40, 344.

Plehn, F., Aetiolog. u. klin. Malariastud., 1890.

Quincke, Ueber Blutuntersuch. b. Malariakrankh. Mitt. f. d. Verein Schlesw.-Holst. Aerzte, 1890, 12, 4.

Romanowsky, Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. St. Petersburger med. Wochenschr., Bd. 34 u. 35, 1890 u. 1891.

Rosenbach, Das Verhalten der in dem Malariaplasmodium enthaltenen Körnchen. Deutsche med. Wochenschr., 1890, S. 325.

Rosin, Ueber das Plasmodium mal. Deutsche med. Wochenschr., 1890, S. 326.

Rowley-Lawson, Mary, Journ. experim. med., Vol. 13, Nr. 2, 1911.

Ruge, Ueber d. Plasmod. bei Malariaerkr. Deutsche Militärärztl. Zeitschr. **1892**.
— Fragen und Probleme der modernen Malariaforschung. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 32, 776.
Sabrazès, J., Plasmodies du paludisme. Arch. malad. du cœur . . . et du sang **1910**, p. 168.
Sacharoff, Ueber die Aehnlichkeit der Malariaparasiten usw. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, 420.
— Malaria an der Transkauk. Eisenbahn usw. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, 16, **1891**.
— Untersuch. über die Parasiten der Malariafieber. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, 452.
Schaudinn, F., Studien über krankheitserregende Protozoen. II. Plasmodium vivax (Grassi u. Feletti) etc. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 19, 169, **1902**.
van der Scheer & Berdens van Berkelom, Nederl. Tijdschr. Geneesk., **1900**, Deel II, Nr. 14. 4
Schilling, V., Malariaparasiten und Polychromasie, vitale Netzstruktur, basophile Punktierung der Erythrocyten. Menses Arch., Bd. 15, 126.
Schoo, H. J. M., Malaria in Nordholland etc. Haarlem, **1895**.
Sternberg, Med. Record., **1886**.
Thayer, W. J., Lectures on the malarial fever, 2. Aufl., **1899**.
Titoff, Die diagn. Bedeutung der Malariaparasiten. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, 284, **1891**.
Ziemann, H., Malaria in Menses Handbuch d. Tropenkrankh., Bd. 3, 293, **1906**.

Besonders hervorzuheben sind:

Golgi, Mitteilung an die R. Accad. di Med. di Torino, 20. XI. **1885**. (Entdeckung des Entwickelungsganges des Quartanparasiten im menschl. Blut.) Deutsch in Fortschr. d. Medicin, **1886**, S. 575.
Laveran, Acad. de méd., 23. XI. u. 28. XII. **1880** (Entdeckung der menschl. Malariaparasiten).
MacCallum, On the flagellate form of the malarial parasite, Lancet **1897**, 13. XI. (Entdeckung, daß die Geißeln der Malariaparasiten Spermatozoen sind.)
Marchiafava & Celli, Berl. klin. Wochenschr., **1890**, S. 1012. (Abtrennung des Tropenfieberparasiten als einer besonderen Art.)
Ross, R., Brit. med. journ., **1897**, 18. XII. „On some peculiar pigmented cells found in two mosquitoes fed on malarial blood. (Entdeckung der Fortentwickelung des menschl. Malariaparasiten im Anopheles.)

Von größeren Werken nenne ich nur:

Ziemann, Ueber Malaria- und andere Blutparasiten, **1898** (gute Abbildungen).
Laveran, Traité du Paludisme, **1898** und **1907**.
Mannaberg, Die Malariakrankheiten, **1899**.
Grassi, Die Malaria, **1901**.
Lühe, Ergebn. d. Neuer. Sporoz., **1900**.
Doflein, Die Protozoen als Krankheitserreger, **1909** u. **1911**.

III. Die bei der Uebertragung der menschlichen Malariaparasiten in Betracht kommende Mückenart.

Bei der Uebertragung der Malariaparasiten auf den Menschen kommt nur die zur Familie der Culicidae gehörige Gattung Anopheles*) in Betracht.

Die anderen Gattungen, wie Aedomina, Corethrina, Joblotina und Megarhinina sind bei der Uebertragung der Malariaparasiten

*) Als Kuriosum erwähne ich, daß Treille und Legrain in jüngster Zeit noch die Uebertragung der Malaria durch Mücken überhaupt geleugnet und einen Preis von 10000 fr. für die gelungene Uebertragung von Quartanfieber durch Mücken ausgesetzt haben. L'Afrique méd., 15. I. 1910.

gar nicht beteiligt und Mitglieder der Gattung Culex übertragen nur einen Vogel-Malariaparasiten, und zwar das Proteosoma (Cytosporon, Haemamoeba relicta). Da nun in den beiden Mückengattungen Culex und Anopheles die einzelnen Entwickelungsstufen der menschlichen Malaria und der Vogelmalaria so außerordentlich ähnlich sind, daß man sie nicht mit Sicherheit unterscheiden kann, andererseits aber nur das Anophelesweibchen die menschlichen Malariaparasiten und nur das Culexweibchen die Vogelmalaria überträgt, so kann man, sobald eine malariainfizierte Mücke gefunden wird, nur dann sagen, daß es sich um Menschen- bzw. Vogelmalaria handelt, wenn man die beiden genannten Mückengattungen voneinander unterscheiden kann.

Man muß aber nicht nur die unterscheidenden Merkmale zwischen den beiden Mückengattungen Anopheles und Culex kennen, sondern auch genau über die Verbreitung, den Entwickelungsgang und die Lebensgewohnheiten der Anophelinen unterrichtet sein, um die Tatsachen der Malariaepidemiologie befriedigend erklären und geeignete Schutzmaßregeln gegen die Malaria ergreifen zu können.

Aus diesen Gründen gehe ich auf die oben genannten Verhältnisse näher ein.

A. Systematik.

Die Culiciden gehören zur Klasse der Dipteren, Abteilung: Orthorhapha, Unterabteilung: Nematocera.

Die Dipteren machen eine vollständige Metamorphose durch, d. h. sie haben ein Larvenstadium, gehen nach verschiedenen Häutungen in ein Puppenstadium über und erst aus dieser Puppe kriecht schließlich das geflügelte Insekt (Imago) aus. Sie haben, wie schon der Name sagt, nur zwei Flügel. Das zweite Flügelpaar ist zu Schwingern verkümmert. Die Abteilung Orthorapha ist dadurch gekennzeichnet, daß die Larven einen deutlich abgesetzten Kopf haben, und die Abteilung Nematocera schließlich ist daran kenntlich, daß ihre Mitglieder lange Antennen besitzen, die nie weniger als 6, und Palpen, die 3—5 Glieder haben. Die zu den Nematocera gehörige Familie der Culiciden ist nach Theobald folgendermaßen charakterisiert.

Rüssel zum Stechen verlängert. (Das Hauptmerkmal der Culiciden.) Augen nierenförmig, Nebenaugen fehlen. Antennen bei den ♂ gefiedert (ausgenommen Sabethes, Wyeomyia ect.), Thorax mit großem Mesothorax, schmalem Scutellum, abgerundetem Metathorax. Abdomen mit 8 Leibesringen, Flügel mit 6 Längsadern — die Subkostalader nicht mit gerechnet — und zwei Gabelzellen; Adern mit Schuppen besetzt, Costalader geht um den ganzen Flügel herum, besetzt mit Schuppen. Kopf, Thorax und Abdomen gewöhnlich, aber nicht immer mit Schuppen. Palpen kurz oder lang bei ♀ und ♂, die meisten ♀ saugen Blut (Corethra und Mochlonynx ausgenommen). Der größte Teil der Mücken gehört zu dieser Familie. Die Larven leben im Wasser.

Die Familie der Culiciden zerfällt in folgende Genera:

Rüssel lang	
Palpen lang bei ♀, lang bei ♂	Anophelina
(übertragen die menschlichen Malariaparasiten)	
Palpen kurz bei ♀, lang bei ♂	
Metathorax (Metanotum) nackt	
Gabelzellen lang	Culicina
„ kurz	Megarhinina
Metathorax mit Schuppen	Joblotina
Palpen kurz bei beiden Geschlechtern	Aedomina
Rüssel kurz	Corethrina.

1. **Verbreitung der Anophelinen.** Die Anophelinen sind weit über die Erdoberfläche verbreitet. Wir finden sie nicht nur in der heißen, sondern auch in der gemäßigten und kalten Zone. So sind sie sowohl in Alaska als auch

in Grönland gefangen worden. Aber die Intensität ihrer Verbreitung ist sehr verschieden. Während sie z. B. im nördlichen Europa den Culiciden gegenüber zurücktreten, überwiegen sie in anderen Erdstrichen derartig, daß sich unter 100 Culiciden etwa 75 Anophelinen, ja 90 Anophelinen finden. Das ist nach den Berichten von Strachan in Lagos der Fall, ferner in den auf der Alluvialebene der Astrolabebai (Deutsch-Neuguinea) gelegenen Bogadjimdörfern (Dempwolff) und an einzelnen Plätzen Madagaskars, z. B. in Tsiafohy auf dem Hochland von Imérina (Laveran). In Garua (Kamerun) fand Vorwerk während der Trockenzeit in den Hütten der Eingeborenen sogar unter 180 Culiciden 177 Anophelinen. (Menses Arch., Bd. 15, 121, 1911.)

Bemerkenswert ist, daß die Anophelinen mit zunehmender Höhenlage abnehmen und schließlich ganz fehlen. Die Grenze ihres Vorkommens schwankt in den verschiedenen Erdgegenden je nach deren Lage zum Aequator und nach der Art der Erhebungen. Während in Europa Anophelinen nur bis zu einer Höhe von 1100 m gefunden worden sind (von Galli-Valerio und Rochaz im Rhonetal), kommen sie nach Daniels an der Ugandabahn noch in 1800 m Höhe vor. Sie fehlen aber in dem benachbarten Deutsch-Ostafrika, wie Steuber feststellte, schon in 1400 m Höhe (Gebirge von Westusambara und Uruguru). Anderseits finden sie sich noch in Neulangenburg am Nyassasee in 1560 m Höhe. Dieses verschiedene Verhalten hat seine Ursache in der verschiedenen Konfiguration der betreffenden Gegenden. Die Gebirge von Westusambara und Uruguru steigen unvermittelt und steil, „festungsartig" aus der Ebene auf. Da fehlen die Anophelinen schon in 1400 m Höhe, während sie da, wo das Land allmählich ansteigt, wie nach dem Nyassasee hin, eine bedeutendere Höhe erreichen. Im Hinterlande von Kamerun fand Ziemann die Verbreitungsgrenze der Anophelinen am Westrande des Manengubagebirges in Mu-Ebach (1540 m), in Njasosso aber am Kupéberg bei 850 m. Culiciden hingegen wurden noch in 1600 m Höhe angetroffen. Am Kamerunberg (Buea) selbst vermißte er die Anophelinen aber bereits in 900 m Höhe. Während sie in der Molivepflanzung bei Victoria in 229 m Höhe noch sehr häufig waren, wurden sie in 260 m Höhe auf der Boanapflanzung schon selten. Laveran hingegen berichtet, daß der A. squamosus noch massenhaft in Antananarivo (Madagaskar) in 1350 m Höhe vorkommt.

Auch fehlen die Anophelinen mitunter auf Inseln, und das ist eine für die Malariaepidemiologie außerordentlich wichtige Tatsache.

2. **Entwickelungsgang** (Eier, Larven und Puppen). Aus den wetzsteinförmigen, mit einer Schwimmhaut versehenen, ca. $^3/_4$ mm großen, einzeln nebeneinander auf der Wasseroberfläche liegenden Eiern kriechen nach etwa 2—3 Tagen die jungen Larven aus. Die Zeit, die vom Ablegen des Eies bis zum Ausschlüpfen des geflügelten Insektes verläuft, ist sehr verschieden und hängt von der Temperatur und den Nahrungsverhältnissen ab. So gibt Grassi für den A. maculipennis 25—27 Tage Entwickelungsdauer bei einer Temperatur von 25—28° C an: Sergent aber für Algier bei 26—29° C nur 16 Tage; Schoo hingegen für Nordholland (Krommenie) 50 Tage. Für die Anophelinen der westafrikanischen Küste geben Stephens & Christophers nur 9 bis 14 Tage, und der in Daressalaam vorkommende Anopheles merus und hebes Doe. braucht nach Ollwig sogar nur 8 Tage für die Entwickelung vom Ei bis zum geflügelten Insekt.

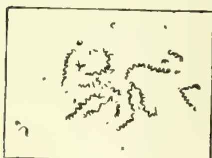


Fig. 31. Eier von Anopheles maculip. (Meigen). Natürl. Größe. Nach Schoo.

Das Larvenstadium nimmt den größten Teil dieser Zeit für sich in Anspruch, während das Puppenstadium (Nymphenstadium) nur 2—3 Tage dauert. Der gefährlichste Augenblick während der Entwickelung ist der Moment des Ausschlüpfens des geflügelten Insekts

(Imago) aus der Puppe. Denn das eben ausgekrochene Insekt, das auf der Wasseroberfläche sitzt, hat noch weiche Flügel. Werden diese weichen Flügel bei bewegtem Wasser benetzt, so können sie nicht entfaltet werden und das Insekt ertrinkt.

Die im Wasser lebenden Larven nehmen sowohl animalische als auch vegetabilische Nahrung auf. Sie halten sich mit Vorliebe an der Wasseroberfläche auf und nehmen dabei eine ganz charakteristische Stellung ein. Da sie die Wasseroberfläche aufsuchen, um zu atmen, so müssen sie sich so zu ihr stellen, daß ihr kurzes Atemrohr die Wasseroberfläche berührt. Sie liegen daher der Wasseroberfläche parallel. Wie wir später sehen werden, verhalten sich die Culicinenlarven in dieser Beziehung anders.

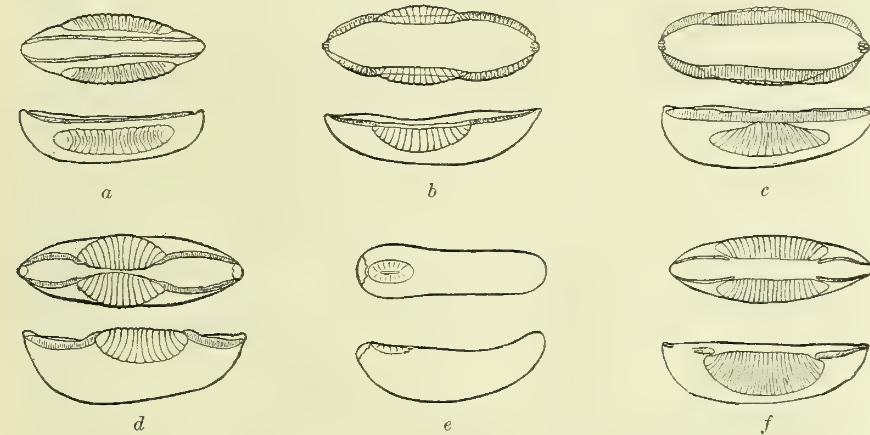


Fig. 32. Eier verschiedener Anophelinenarten. Stark vergrößert. Nach Stephens & Christophers. *a* M. culicifacies, *b* C. pulcherrima, *c* M. rossi, *d* N. stephensi, *e* M. turkhudi, *f* N. maculipalpis.

Während die Eier der Anophelinen ziemlich widerstandsfähig sind und der Austrocknung 6—10 Tage widerstehen, ja sogar überwintern können (Eysell), gehen die Larven auf dem Trocknen in wenigen Stunden zugrunde. Ebenso sterben sie meistens in Gewässern ab, die mit einer Eisdecke überzogen sind, denn diese nimmt ihnen die Möglichkeit zu atmen. Deshalb können die Larven gewöhnlich auch nicht überwintern. Nur wenn sie sich in eisbedeckten Gewässern zwischen Schilf- und Carexvegetation flüchten können, sind sie imstande zu überwintern, weil die Eisdecke sich nicht ganz dicht um die Schilfstengel schließt und somit den Larven die Möglichkeit zum Luftschöpfen bleibt (Galli-Valerio). Aehnlich wie eine Eisdecke wirkt eine Decke von Wasserlinsen. Auch sie nimmt den Larven die Möglichkeit des Atmens, und daher sind von Wasserlinsen überzogene Tümpel frei von Larven. Fehlen aber diese ungünstigen Nebenumstände, so sind die Larven imstande, in Gegenden, in denen es im Winter nicht friert, z. B. bereits in Italien, zu überwintern. Sie entwickeln sich aber dann während dieser Zeit nicht weiter. Sie bleiben Larven und gehen nicht ins Puppenstadium über. Dasselbe beobachtete Stephens während der kalten Jahreszeit in Mian-Mir (Ostindien, nördliche Provinzen), ebenso Giles.

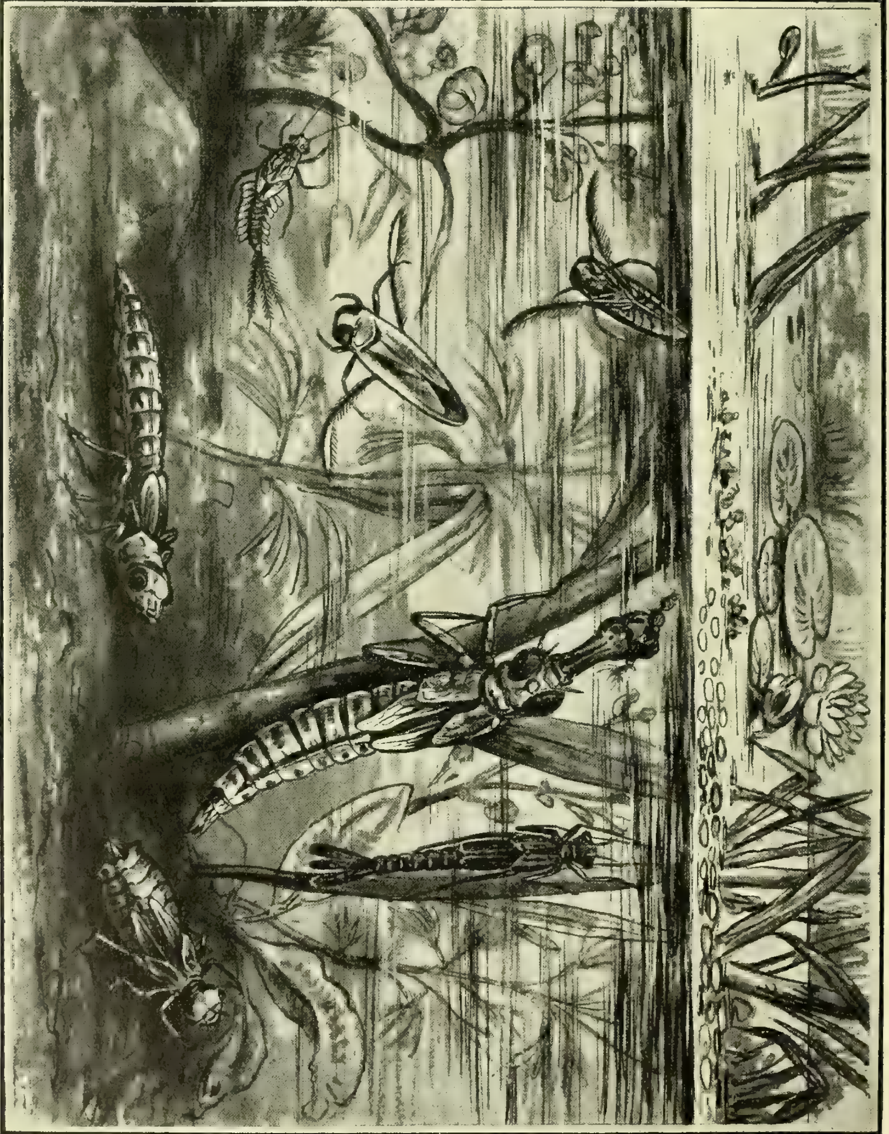


Fig. 33. Mückenlarvenfeinde. (Ungefähr nat. Größe.)

Als **Feinde der Larven** haben sich Notonekten (Rückenschwimmer), Libellenlarven, ferner Schwimmkäfer und ihre Brut, Wasserwanzen und deren Larven, Wasserskorpione (Nepa cinerea), die Nadelwanze (Ranatra linearis), die gemeine Schwimmwanze (Naucoris cimicoïdes), die gestreifte Ruderwanze (Corixa striata) (zit. nach EYSELL) und kleine Fische erwiesen, während Frösche und Kaulquappen sich nicht an der Larvenvertilgung beteiligen. Bei uns zulande sind als Mückenlarvenvertilger bekannt: Bitterlinge, Karauschen, Moorkarpfen, Stichlinge und Rotaugen, in Brasilien der Barrigudo, in Australien der 4—5 cm lange Pseudomugil signifer, das australische Blauauge, in Westindien — namentlich auf der Insel Barbados — Girardinus pocciloïdes, ein kleines Fischchen, das in solchen Mengen auftritt, daß diese Tiere als „millions“ bezeichnet werden. Im Sudan findet sich nach BALFOUR der 8 cm lange Cyprinodon dispar, der den Mückenlarven im flachen Wasser eifrig nachstellt, und in Togo nach LIEBL ein solches, das Sinhok poloevi bei den Eingeborenen heißt. Interessant ist, daß sogar eine Fliege, Lipsa sinensis (SCHINER) zu den Feinden der Mückenlarven gehört. ATKINSON beobachtete in den Nullahs von Hongkong, daß diese Fliegen die Mückenlarven aus dem Wasser holten und verzehrten.

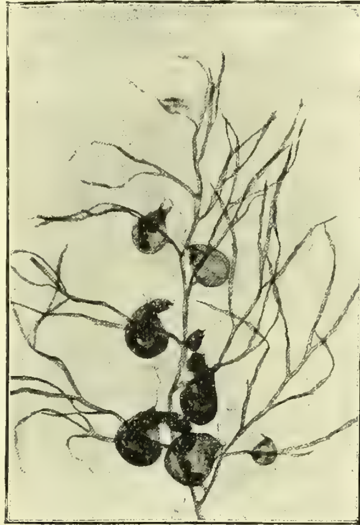


Fig. 34. Blatt von Utricularia vulgaris mit gefangenen Larven. 4mal vergr. Nach EYSELL.

Von fleischfressenden Wasserpflanzen kommen nach EYSELL in Betracht die Utricularien, die mit ihrem Blasen enthaltenden Reusenapparat die Larven unter Wasser festhalten und ersticken. In warmen Ländern kommen noch Aldrovandia vesiculosa (zu den Sonnentaugewächsen gehörig) und Genslisea ornata hinzu.

3. **Das geflügelte Insekt** (Imago).

a) **Aeußere Charakteristik.** Die vollentwickelten geflügelten Insekten (Imagines) haben einen verhältnismäßig kleinen Kopf, an dem die großen Netzaugen und der lange Stechrüssel auffallen. Rechts und links vom Stechrüssel — und ebensolang als dieser — stehen die beiden Taster oder Palpen. Sie sind mit kurzen Borsten besetzt und bei beiden Geschlechtern gleich lang. Wiederum nach außen an den Tastern stehen die beiden Antennen: bei den ♂ 15-gliedrig, bei den ♀ 14-gliedrig. Sie sind etwa $^3/_4$ so lang als der Stechrüssel und bei den ♂ gefiedert, während sie bei den ♀ an jedem Gelenk nur einen Kranz kurzer, borstenähnlicher Haare tragen. An den Kopf schließt sich der kurze, dünne Hals an, dem der starke trapezförmige Thorax folgt. Die Bezeichnungen der einzelnen Kopf- und Thoraxgegenden geben die Abbildungen. Im hinteren Drittel der Rückenfläche des Thorax sitzen die beiden reichgeäderten

und mehr oder weniger stark gefleckten Flügel und die sogenannten Schwinger, die Reste eines zweiten, verkümmerten Flügelpaares. Außerdem entspringen noch am Thorax 3 Paar langer dünner Beine, die durch den Schenkelring mit der Hüfte (Coxa) in Verbindung stehen und im Femur, Tibia (Schiene), Metatarsus und 4 Tarsalglieder zerfallen. Am letzten Tarsalgliede sitzen die Klauen: bei den ♀ je

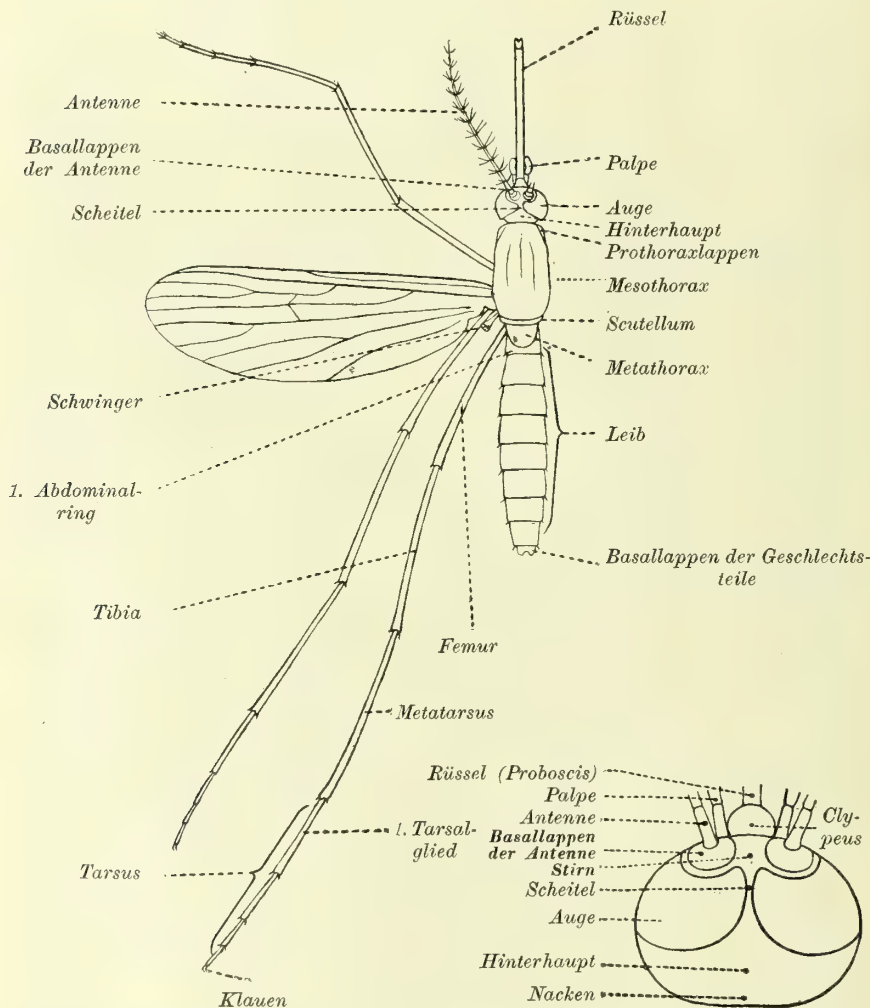


Fig. 35 a. Stark vergrößertes Culex-Weibchen nach Theobald.

Fig. 35 b. Der sehr stark vergrößerte Kopf einer Culicine nach Theobald.

zwei an jedem Bein, bei den ♂ am vorderen Beinpaar nur je eine. An dem aus 8 Ringen bestehenden Abdomen finden sich manchmal auffallende Schuppenbüschel. An den letzten Leibesring schließen sich die Geschlechtsteile an, die in Gestalt zweier großer Lappen über den letzten Ring hinausragen. Die durch die gefiederten Antennen leicht kenntlichen Männchen sind kleiner und zarter als die Weibchen.

b) **Anatomie.** Die Anatomie der Eier, Larven und Nymphen kommt für den Mediziner nicht in Betracht, weil in diesen Entwickelungsstufen niemals Malariaparasiten gefunden worden sind. Ihn interessieren nur einzelne Teile aus der Anatomie der geflügelten Insekten: und zwar die Anatomie des Stechapparates, der Speicheldrüsen und des Darmes.

α) Der Stechapparat. Das, was dem bloßen Auge als einfacher Stechrüssel erscheint, ist gar kein einfaches Organ, sondern ein aus 6 Teilen zusammengesetzter Saug- und Stechapparat, der in einer Schutzhülle (Labium inferius) steckt. Diese Hülle dringt beim Stechen nicht mit in die Haut, sondern knickt beim Einstich rechtwinklig ein (Fig. 40). Ueber die Lage und Beschaffenheit der einzelnen Mundteile, sowie über die Bildung der Röhre (Hypopharynx und Labium superius), durch die das Blut aufgesogen wird, orientieren die Fig. 36 bis 38 besser als eine lange Beschreibung.

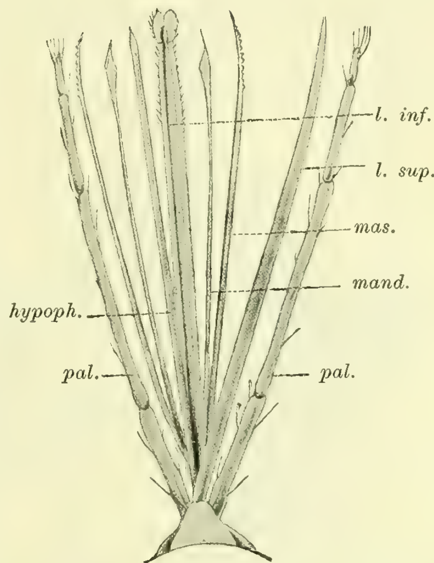


Fig. 36. Mundapparat des Anopheles maculip. ♀ (Meigen) nach Grassi. *hypoph.* Hypopharynx, *l.inf.* Unterlippe, *l.sup.* Oberlippe, *mand.* Mandibel, *mas.* Maxilla, *pal.* Taster.

β) Die paarigen Speicheldrüsen (vgl. Fig. 39 und 40) liegen im Prothorax. Jede einzelne Speicheldrüse besteht aus 3 Lappen oder Schläuchen: einem kürzeren Mittel- und zwei längeren Seitenlappen. Jeder dieser Lappen besitzt einen Ausführungsgang. Diese 3 Lappenausführungsgänge vereinigen sich zu einem Drüsenausführungsgang und die Drüsenausführungsgänge der beiden Drüsen wiederum zu einem einzigen Speichelgang, der in den Hypopharynx mündet. In den Speicheldrüsen sammeln sich die Sporozoïten (Sichelkeime) der Malariaparasiten an.

Bisher nahm man an, daß diejenige Substanz, die beim Mückenstich die Quaddel hervorruft, in den Speicheldrüsen abgesondert würde, und zwar glaubte Macloskie, den mittleren Drüsenlappen, der sich in seinem Bau etwas von den Seitenlappen unterscheidet, als den Giftlappen bezeichnen zu können. Nach den Untersuchungen von Schaudinn kommt dem Mittellappen diese Funktion nicht zu. Sch. verrieb nämlich die Speicheldrüsen in Kochsalzlösung und spritzte sich diese Mischung unter die Haut. Danach entstanden keine Quaddeln. Wohl aber entstanden Quaddeln, sobald er die in den Saugmagen enthaltenen Sproßpilze unter die Haut brachte.

γ) Der Darmkanal wird in den Vorder-, Mittel- und Hinterdarm eingeteilt. Der Vorderdarm wiederum besteht aus Mundhöhle, Pharynx und Oesophagus. In den Pharynx münden die drei Saugmagen (Succ. princ. und Succ. acc.). Der erweiterte Teil des Oesophagus dient als Pumporgan zum Aufsaugen des Blutes. Am Mittel-

darm ist der verdickte Kopfteil (Proventriculus) mit seinen Blindsäcken, dann der Halsteil und der erweiterte, als Magen bezeichnete Teil zu unterscheiden. An letzterem Teil entwickeln sich die Malariaparasiten. Der Hinterdarm endlich wird in Ileum (il), Colon (col) und Mastdarm (rect) eingeteilt. Ins Ileum münden die fünf Malpighischen Schläuche (t.m.). Praktisch wichtige Einzelheiten werden noch im Kapitel Technik erwähnt werden.

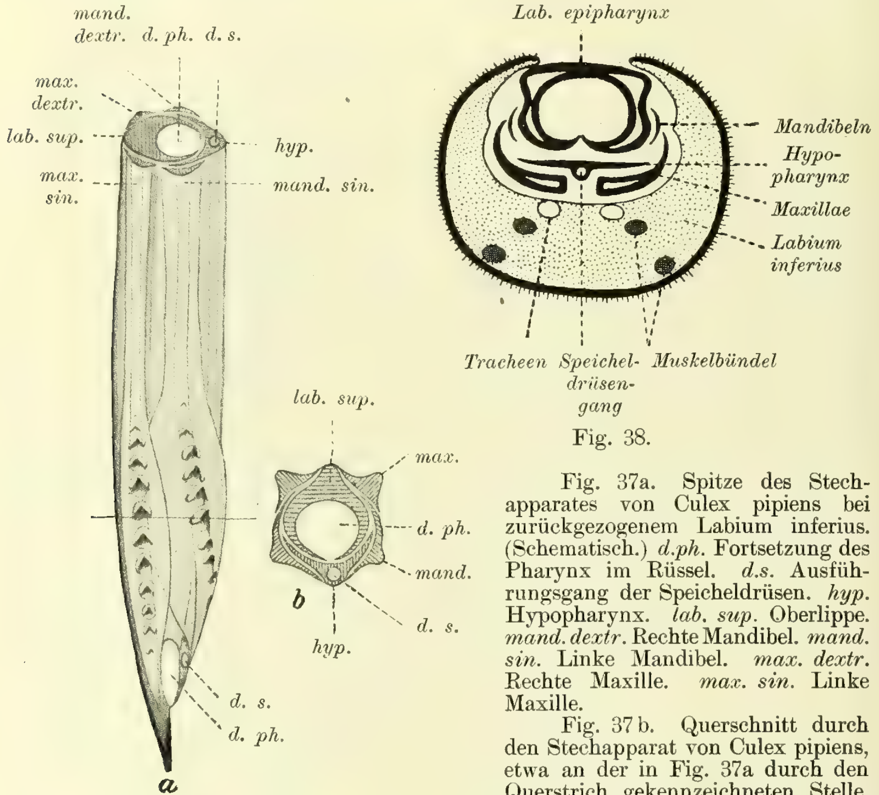


Fig. 37 a und b.

Fig. 38.

Fig. 37a. Spitze des Stechapparates von Culex pipiens bei zurückgezogenem Labium inferius. (Schematisch.) *d.ph.* Fortsetzung des Pharynx im Rüssel. *d.s.* Ausführungsgang der Speicheldrüsen. *hyp.* Hypopharynx. *lab. sup.* Oberlippe. *mand. dextr.* Rechte Mandibel. *mand. sin.* Linke Mandibel. *max. dextr.* Rechte Maxille. *max. sin.* Linke Maxille.

Fig. 37 b. Querschnitt durch den Stechapparat von Culex pipiens, etwa an der in Fig. 37a durch den Querstrich gekennzeichneten Stelle. Buchstaben wie in Fig. 37 a. (Schematisch.) Fig. 37 a und 37 b nach Schaudinn.

Fig. 38. Schematischer Querschnitt durch den Rüssel einer Stechmücke. Lage der Teile der Mundteile innerhalb des Labium inferius.

c) **Lebensgewohnheiten.** Die Anophelinen sind Nacht- und Dämmerungstiere, d. h. sie fliegen und stechen vorwiegend — der A. maculipennis sogar ausschließlich*) — während dieser Zeiten.

---

*) So berichten Sambon und Low bei ihrem bekannten Versuch in Ostia: „Aber bald fanden wir, daß es nicht nötig war, sich bereits eine Stunde vor Sonnenuntergang zurückzuziehen, weil die Anopheles (es handelte sich um A. maculip.) sehr pünktlich einige Minuten nach Sonnenuntergang erschienen und einige Minuten nach Sonnenaufgang wieder verschwanden.“ Anderseits liegen sowohl aus Ost- als auch aus Westafrika Beobachtungen vor, die

α) Allgemeines. Während des Tages halten sich die Anophelinen entweder im Freien unter Gras und Laub versteckt auf oder aber, und das ist das häufigere, in dunklen Ecken menschlicher Wohnungen oder in Viehställen. Bemerkenswert ist, daß sie im Freien nur an windgeschützten Stellen zu finden sind. Stellen, die dem Winde ausgesetzt sind, wird man, selbst wenn sie mit hohem Gras, Schilf und Gebüsch besetzt sind, stets vergeblich nach Anophelinen absuchen, während man die Tiere dicht daneben auf einer feuchten oder sumpfigen Stelle, die vorm Winde geschützt ist, in Mengen findet.

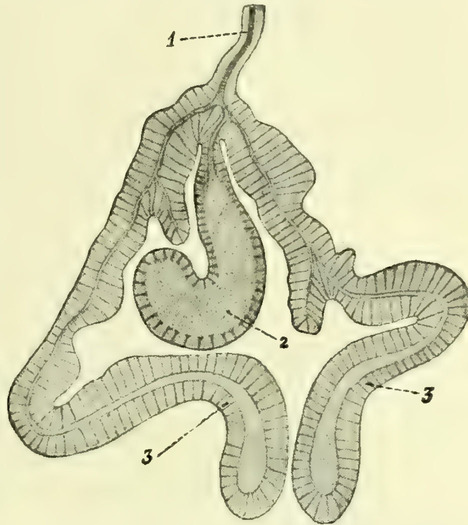


Fig. 39. Speicheldrüse eines Anopheles maculip. ♀ (Meigen) nach Grassi. Stark vergrößert. *1* Ausführungsgang. *2* Mittellappen. *3* Seitenlappen.

Ebenso wie der Wind, so scheuen die Anophelinen auch den Regen. Ein schwerer Regen, der sie überrascht, schlägt sie gewöhnlich zu Boden und tötet sie. Werden sie aber von einem feinen Regen getroffen, so flüchten sie in die Häuser. Ich hatte Gelegenheit, das seinerzeit in meiner Wohnung zu beobachten. An warmen Sommerabenden fing ich gewöhnlich 1—3 Anophelinen in meinem Zimmer. An zwei Abenden aber, an denen bald nach Sonnenuntergang kurz anhaltende, feine Regen fielen, kamen 6 und 8 Anopheles in dasselbe Zimmer.

Wenn es also zur Flugzeit windig ist oder stark regnet, so ist die Gefahr, gestochen zu werden, selbst um diese Zeit nicht so groß. Aber auch wenn die windstille Luft kühl ist, ist die Stechlust der Anophelinen nicht groß. Sie nimmt jedoch mit steigender Wärme zu und bei stiller warmer und feuchter Luft ist die Stechlust am größten, die Gefahr der Infektion für den Menschen also am bedeutendsten.

Diejenigen Anophelinen nun, die in menschliche Wohnungen eingedrungen sind, setzen sich gern in dunkle feuchte Ecken, an die Zimmerdecke oder auf dunkel gefärbtes Zeug. In den Schlafzimmern finden sie sich häufig zwischen Fenster und Gardine. Wenn man die Gardinen schüttelt, so kommen sie zutage und tanzen an den Fensterscheiben auf und nieder. Sind aber Alkoven vorhanden, so sind diese geradezu Nester für Anophelinen. Aber auch in Bade-

---

zeigen, daß die dort einheimischen Anophelinen auch am Tage stechen und Neiva berichtet, daß Cellia brasiliensis auf den Campos von Avanhadava im Nordwesten des Staates Sao Paulo am hellen Tage bei Sonnenschein auf offenem Felde sticht und am Tage in großen Schwärmen unmittelbar nach Aufhören oder bei schwacher Fortdauer des Sonnenscheins auftritt. Doch macht Grassi darauf aufmerksam, daß die Anophelinen auch in Europa am Tage an halbdunklen, z. B. waldigen Flecken oder Zimmern stechen.

stuben, Zisternen*) und Aborten halten sie sich mit Vorliebe auf. Unter den Tierställen bevorzugen sie namentlich Schweineställe. Sie vermeiden es, sich auf weißgetünchte Wände zu setzen, und entgehen daher in ihren Schlupfwinkeln häufig der Nachforschung. So finden wir die Anophelinen in den Tropen nur spärlich in weißgetünchten Europäerhäusern, aber zahlreich in den schmutzigen Hütten der Eingeborenen. In letzteren sitzen sie mit Vorliebe an den von Herdfeuer geschwärzten Stellen oder zwischen den Schilfstengeln und Palmenblättern des Daches, schließlich auch am Fußboden, da wo die Hüttenwände dem Boden aufstehen und eine gewisse Feuchtigkeit vorhanden ist. Auch auf Spinnweben sind sie häufig anzutreffen.

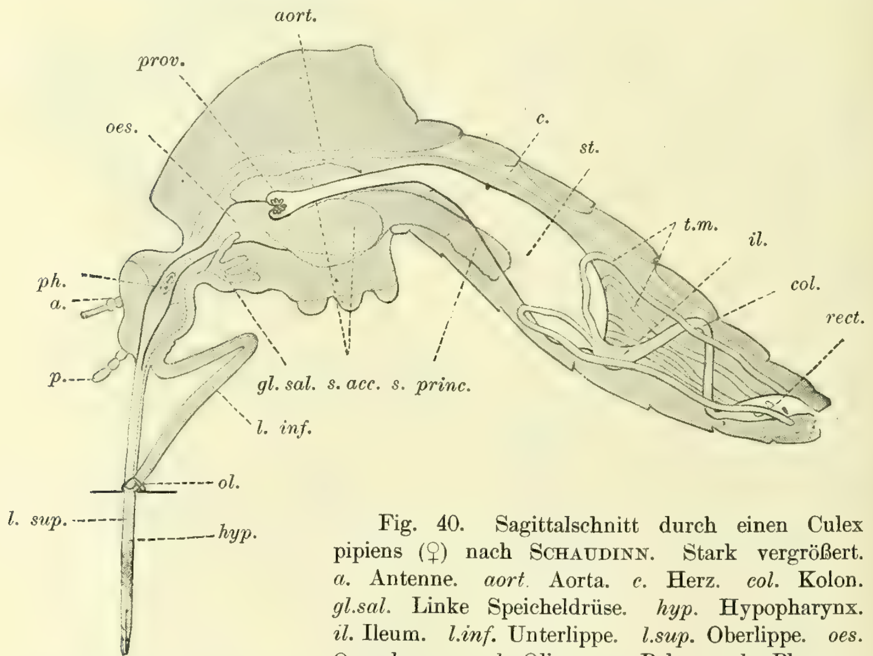


Fig. 40. Sagittalschnitt durch einen Culex pipiens (♀) nach Schaudinn. Stark vergrößert. *a.* Antenne. *aort.* Aorta. *c.* Herz. *col.* Kolon. *gl.sal.* Linke Speicheldrüse. *hyp.* Hypopharynx. *il.* Ileum. *l.inf.* Unterlippe. *l.sup.* Oberlippe. *oes.* Oesophagus. *ol.* Olive. *p.* Palpe. *ph.* Pharynx. *prov.* Vormagen. *rect.* Rektum. *s.acc.* Nebenreservoire (Saugmagen). *s.princ.* Hauptreservoir (Saugmagen). *st.* Magen (Mitteldarm). *t.m.* Malpighische Schläuche.

Nach den Beobachtungen von Stephens & Christophers scheint es, daß der Geruch der Neger die Anophelinen anzieht. Die beiden Forscher fanden nämlich in einem Zelt, in dem Europäer geschlafen hatten, nur vereinzelte Anophelinen. Als aber Neger in demselben Zelte geschlafen hatten, wurden am ersten Morgen 19, am zweiten Morgen schon 62 Anophelinen darin gefunden. Darauf ließ man die

*) Ueber die Zisternen wird in dieser Hinsicht Verschiedenes berichtet. So konnte z. B. Schaudinn in Rovigno (Istrien) nie Anophelinen in den Zisternen finden, während Cropper angibt, daß er in Jerusalem stets zahlreiche Anophelinen in den Zisternen fand. — Frosch fand in Brioni in zwei Zisternen zahlreiche Anophelinenlarven und Bentley (Rep. . . . . Malaria in Bombay . . . Bombay 1911) gibt an, daß die Brunnen der dortigen Parsihäuser die Hauptbrutstätten der malariaübertragenden Anopheline (Neocellia stephensi) sind. Diese Feststellung haben die Parsiärzte in der Sitzung der Bombay Corporation vom 15. VIII. 1911 als eine Unwahrheit und „Beleidigung" erklärt.

Neger nicht mehr in dem Zelt schlafen und die Zahl der Anophelinen nahm rasch ab.

Lebensdauer. Ueber die Lebensdauer der Anophelinen sind wir noch nicht genau unterrichtet. Namentlich wissen wir noch nicht, ob die Anophelinen die Trockenzeit in den Tropen überstehen oder während dieser Zeit zum großen Teil absterben.

β) Blutsaugen. Obgleich beide Geschlechter der Anophelinen mit Stechrüsseln ausgestattet sind, so stechen und saugen doch nur die Weibchen Blut. Die Männchen leben von vegetabilischer Nahrung. Daher kommen auch nur die Weibchen für die Uebertragung der menschlichen Malariaparasiten in Betracht. Die Weibchen müssen aber Blut saugen, um ihre befruchteten Eier zur Reife zu bringen.

Wie verhalten sich nun die Anophelinenweibchen, nachdem sie in menschliche Wohnungen eingedrungen sind und an den Bewohnern Blut gesogen haben? Nach allem, was wir bis jetzt in dieser Beziehung wissen, muß gesagt werden, daß das Anophelinenweibchen entweder in dem Hause oder dessen Nähe bleibt, bis es das gesogene Blut verdaut hat, und sich wahrscheinlich überhaupt nicht weit entfernt, sobald es die nötigen Tümpel zur Eiablage in der Nähe findet. Es ist also sehr wahrscheinlich, daß die Anophelinen ihre Standquartiere haben, die sie ohne zwingenden Grund nicht verlassen.

γ) Flugweite. Die Angaben über die Flugweite der Anophelinen schwanken zwischen 200 m und 5500 m. Der erstere Wert stellt ebenso wie der letztere eine Ausnahmeerscheinung dar. Man wird vielmehr nach den Beobachtungen von Stephens & Christophers, Ziemann, Schaudinn, Horniker, Mühlens, Ollwig, Dempwolff und Friedrichsen die durchschnittliche Flugweite auf 1 km, höchstens $1^1/_2$ km ansetzen können. Dabei sind lokale Verhältnisse zu berücksichtigen. So fliegen z. B. die Anophelinen in offenem Gelände durchschnittlich weiter als auf dem Gebiete einer eng bebauten Stadt. Für offenes Gelände (Dörfer) nimmt Stephens eine Flugweite bis 1400 m an, denn in dieser Entfernung von den Brutplätzen fand er in Westafrika nur 0—5 Proz. Malariainfizierte. Näher heran stieg die Prozentzahl der Malariainfizierten schon auf 50—70 Proz. Dempwolff aber fand in Vlavolo (Gazellehalbinsel) ebenfalls in offenem Gelände, daß die Flugweite der Anophelinen nicht über 1 km hinausging. Das in dieser Entfernung vom nächsten Süßwasserplatz abgelegene Gehöft war malariafrei, während die anderen, näher am Wasser gelegenen alle malariainfiziert waren. Mühlens konnte in der Südsee sogar bei einer Entfernung des Ankerplatzes von nur 800 m vom Lande nie Anophelinen an Bord finden*).

In dem dicht bebauten Gelände einer Stadt (Freetown) gibt Stephens die Flugweite der Anophelinen auf 900 m an. Nur Ed. & Et. Sergent bringen verschiedene einwandfreie Beispiele aus Algier, ebenso Husson aus Tunis, daß dort in dem steinigen kahlen Gelände die Flugweite der Anophelinen bis auf 2 km und ihre Flughöhe bis auf 112 m geht.

---

*) Aber die Anophelinen können durch Prähme an Bord geschleppt werden. Horniker gibt z. B. an, daß er zweimal Malaria an Bord bekam, die jedesmal auf eine Schiffsseite beschränkt war. „In beiden Fällen war es diejenige Schiffsseite, wo 9—10 Tage vorher die Kohlenleichter, und zwar gerade unterhalb der Kabinenfenster der später Erkrankten, angelegt hatten."

Verschleppt werden können die Anophelinen auf ziemliche Entfernungen und in ziemlichen Mengen. So beobachtete Grassi, als er mit dem Postwagen aus der Capaccioebene nach dem Dorfe Capaccio fuhr, daß während der ganzen, 2 Stunden dauernden Fahrt auf dem Dache des Wagens gegen 200 Anophelinen saßen, von denen trotz der Erschütterungen während der Fahrt nur einzelne wegflogen. Sie gelangten alle mit nach Capaccio. Ebenso können die Anophelinen durch Heu- und Strohkarren, durch Haustiere und Eisenbahnzüge verschleppt werden. Im Schnellzug Rom-Florenz sind Anophelinen gefangen worden.



Fig. 41. Eriocaulon vaginatum Kcke. Brasilianische Sumpfpflanze, welche Mückenlarven beherbergt. Größte Länge der Blätter etwa 30 cm. Nach Lutz.

δ) Brutplätze. Es ist festgestellt worden, daß einige Anophelinenarten auch in schmutzigem, selbst jauchehaltigem oder in salzhaltigem Wasser ihre Eier ablegen. Aber auch die Blattwinkel bestimmter Pflanzen, in denen sich Wasser ansammelt, werden von manchen Anophelinen als Brutplätze benutzt (vgl. vorstehende Fig. 41).

Der Anopheles Rossi (Myzomyia Rossi) bevorzugt kleine, schmutzige Tümpel, der Anopheles culicifacies (Myzomya culic.) aber frisches, klares und fließendes Wasser. (Vgl. die Eier dieser Anophelinen in Fig. 32.) In Duala (Kamerun) brüten nach Zupitzas Beobachtungen die Anophelinen niemals im dichten Urwald, nie in

klaren Tümpeln, deren Boden von einer modernden Laubschicht bedeckt ist, sondern stets nur in Wasseransammlungen, die dem direkten Tageslicht ausgesetzt sind, und, wenn auch noch so schwach, lehmig, tonig oder erdig getrübtes Wasser enthalten. Der Anopheles Lutzi hingegen ist ein ausgesprochener Waldmoskito und legt seine Eier in kleine Wasseransammlungen, die sich zwischen den Blättern bestimmter Pflanzen (Bromeliaceen*) finden, wie LUTZ in Sao Paulo (Südbrasilien) beobachten konnte. Das Gleiche ist auch aus Westindien (Trinidad) berichtet worden. Diese Bromeliaceen sind teils Schmarotzerpflanzen, die sich ca. 10 m hoch über dem Boden auf den Aesten großer Bäume ansiedeln, teils Sumpfpflanzen. Aehnlich wie der A. Lutzi verhält sich der Anopheles merus und hebes Dö. Er legt seine Eier nicht nur in Tümpel, sondern auch in die kleinen Wasseransammlungen, die sich in den Ansatzwinkeln der Blätter junger Kokospalmen finden (OLLWIG). Aber auch in Muscheln, Kokosnußschalen und in den wassergefüllten Astlöchern der Papayabäume hat man Anophelinenlarven angetroffen. Für die Epidemiologie von Bedeutung ist, daß die Anophelinen nicht nur in Süßwasser, sondern auch in Brackwasser brüten und sich in Brackwasser regelrecht entwickeln können (DE VOGEL, ROQUE, FOLEY, GHOLAP und BANKS). SERGENT fand sogar lebende Anophelinenlarven in dem 33° C warmen Wasser der Quelle von Hamma in der Nähe von Constantine.

Aber nicht nur diese natürlichen Wasseransammlungen verschiedenster Art dienen den Anophelinen als Brutplätze, sondern auch künstliche, vom Menschen selbst geschaffene. STRACHAN sah in Lagos in Blumenvasen, die als Tafelschmuck dienten, Anophelinenlarven. Ebenso fand HORNIKER**) an Bord in den kleinen Wasserbehältern, die eine Wasserpflanze beherbergten, deren Grün den Mannschaftsraum etwas freundlicher gestalten sollte, Anophelineneier. In Baumtrommeln, aufgeschleppten, nicht mehr in Gebrauch befindlichen Kanoes, in Regentonnen, wenig benutzten Brunnen und Zisternen***),

---

*) Der bekannteste Vertreter der Bromeliaceen ist die Ananas.

**) „In Hongkong wird ein schwunghafter Handel mit einer Wasserpflanze, von den Einheimischen water-lily genannt, betrieben. (Wahrscheinlich eine Cannacea, Maranta arundinacea var. indica.) Diese Pflanzen werden von der Schiffsmannschaft zu Hunderten angekauft, teils des Wiederverkaufes halber, teils um zu Hause als Zimmerschmuck verwendet zu werden. Sie werden in kleine flache mit Wasser zur Hälfte gefüllte Gefäße zu je fünf oder sechs untergebracht und mit besonderer Vorliebe an den Wänden der Schlafkojen oder über den Betten befestigt, so daß oft die Wände des Mannschaftsraumes von diesen Pflanzen geradezu bedeckt sind. Zwischen den breiten Blättern derselben findet man außerordentlich häufig Anopheles, die, vor Wind wohlgeschützt, daselbst wochenlang ausdauern und auch in das in den Gefäßen befindliche Wasser Eier legen, wie ich in einzelnen Fällen konstatieren konnte.“ Befinden sich nun chronisch Malariakranke unter der Besatzung, so ist für die in dem Blattwerk hausenden Anophelinen die Gelegenheit für eine Infektion und Weiterverbreitung der Malaria gegeben. —

Aehnliches hat GUDDEN aus Westindien über das Einschleppen von Stegomyiaeiern durch Knollen von Blattpflanzen (sweet potatoes) an Bord berichtet. Nur ist die Einschleppung der Eier der Gelbfiebermücke deshalb viel gefährlicher, weil sich die Eier alle sehr schnell in den kleinen Wasserbehältern zu Larven entwickeln.

***) SCHAUDINN fand in Rovigno nie Anophelinenlarven in Zisternen, während SCHOO aus Holland, WILLIAMSON aus Cypern und CROPPER aus Jerusalem das Gegenteil berichten. Vgl. Anm. auf S. 60.

in Springbrunnen und namentlich in Trinkwassertanks*) brüten verschiedene Anophelinenarten. Gefährlicher, weil viel ausgedehnter und zahlreicher sind jene Wasseransammlungen, die in Gestalt von schlecht drainierten Gräben sich entlang der Linie tropischer Eisenbahnen finden oder jene Bewässerungsgräben, die, wie z. B. in Nordindien, unbedingt nötig sind, wenn nicht das Land zur Wüste werden soll (Lahore-Mian Mir). Auch jene massenhaften Tümpel, die sich überall in den Tropen in den menschlichen Niederlassungen finden und ihre Entstehung der bequemen Art des Häuserbaues verdanken, sind bald alle Brutstätten für die Anophelinen. Diese Brutplätze entstehen dadurch, daß die Eingeborenen einfach aus nächster Nähe den Lehm zum Hüttenbau entnehmen und das dadurch entstandene Loch sich selbst überlassen. Dieses füllt sich dann natürlich mit Regenwasser. Ausgedehnte Brutplätze geben in manchen Gegenden auch die Reisfelder ab. Während in Sumatra nach Schüffner und in Java nach R. Koch die Reisfelder frei von Anophelinenlarven sind — A. vagus und Kochi Dö. brüten anscheinend nicht in Reisfeldern —, finden wir die Anophelinenlarven massenhaft in den Reisfeldern Ceylons (Fernando), Indiens (Madras**) und Ostafrikas (Dar es Salam***).

Infolge der verschiedenen Wahl der Brutplätze erscheinen diejenigen Anophelinenarten, die gern in künstlichen Wasseransammlungen brüten, in unmittelbarer Nähe der menschlichen Wohnungen, andere, die natürliche Tümpel vorziehen, weitab davon. Zu letzteren gehören nach James A. barbirostris (v. d. Wulp), nigerrimus (Giles) und gigas (Giles), deren Larven nur in Tümpeln von Wald und Dschungeln angetroffen werden. Umgekehrt fehlten nach Dempwolff auf der stark mit Malaria durchseuchten Matyinsel (Bismarckarchipel) die Anophelinenlarven in den ausgedehnten Tarosümpfen und -tümpeln und wurden nur in dem Regenwasser der aufgeschleppten Kanoes gefunden.

Während es manchmal spielend leicht gelingt, die Brutplätze der Anophelinen ausfindig zu machen, werden sie mitunter selbst von Kundigen vergeblich gesucht. So war es z. B. Dempwolff ganz unmöglich, am Varzinberg (Gazellehalbinsel) selbst in der Regenzeit Anophelinenbrutplätze aufzufinden, obgleich er und seine Hilfskräfte seit 2 Jahren gut auf solche Untersuchungen eingeübt waren und obwohl in der genannten Gegend viel Malaria vorkam. Auch da, wo das ganze Jahr hindurch reichlich Anophelinen gefangen werden, ist es oft schwer oder unmöglich, ihre Brutplätze festzustellen.

Haben die Anophelinenweibchen ihre Eier abgelegt, so gehen sie nicht etwa zugrunde, wie bis jetzt häufig oder vielmehr allgemein angenommen wurde†). Das geschieht für gewöhnlich nur mit denjenigen Weibchen, die überwinterten††). Aber auf der anderen Seite

*) Giles gibt an, daß im nördlichen Indien die in den Gärten der Europäer befindlichen Wassertanks während der heißen Trockenzeit die einzigen Brutstätten für die Anophelinen wären. Denn in dem Wasser der schmutzigen Dorftanks brüteten die dortigen Anophelinen nicht.

**) Nach Giles.

***) Nach Ollwig.

†) Eine Ausnahme machen nach Eysell die Weibchen von A. bifurcatus und nigripes. Sie starben nach der Eiablage ab.

††) In denjenigen Ländern also, in denen ein Winter oder eine diesem entsprechende trockene Zeit vorhanden ist, werden in der Zeit zwischen der Eiablage und dem Erscheinen der neuen Anophelinengeneration nur wenig Anophelinen zu finden sein (Grassi).

darf man auch nicht glauben, daß einmaliges Blutsaugen genügte, um die Eiablage herbeizuführen. Ein- oder zweimaliges Blutsaugen genügt bei den Culicinen, um die Eier zur Reife zu bringen. Die Anophelinen saugen aber vier- und fünfmal Blut, ehe sie ihre Eier voll entwickelt haben. Die Zeit, die zwischen den verschiedenen Blutmahlzeiten vergeht, ist verschieden je nach der umgebenden Temperatur. Bei einer Temperatur von 25—30° C verdauen die Anophelinen das aufgenommene Blut in 36—48 Stunden, bei 20° C in 4—5 Tagen.

Während dieser ganzen Zeit halten sich die Anophelinenweibchen vermutlich in der Nähe oder in den Behausungen, in denen sie Blut sogen, auf. Denn wenn sie beim Saugen nicht gestört werden, saugen sie sich derart voll Blut, daß sie kaum noch fliegen können. Ist das aufgenommene Blut so weit verdaut, daß die Flugfähigkeit nicht mehr behindert ist, so fliegen die Tiere wieder aus.

ε) Ueberwintern. In den gemäßigten Klimaten, die einen mehr oder weniger kalten Winter haben, verschwinden die Anophelinen im Beginn des Herbstes. Die befruchteten Weibchen überwintern in menschlichen Wohnungen, in Kellern oder Viehställen (Hundehütten, Schweine- und Kaninchenställen), die Männchen gehen zugrunde. Auch in den Tropen verschwinden die Anophelinen während der Trockenheit. Sie halten sich während dieser Zeit in den Hütten der Eingeborenen auf, in denen sie unter Umständen sozusagen in Reinkultur angetroffen werden. So wird z. B. aus Garua (Kamerun) berichtet, daß während der $^1/_4$ Jahr dauernden Trockenzeit keine Mücken fliegen, daß sie aber in den Häusern der Eingeborenen gefunden wurden, und zwar auf 180 Mücken 177 Anophelinen. Zur Flugzeit ist dort das Verhältnis zwischen Culicinen und Anophelinen erheblich zugunsten der Culicinen verschoben.

Die Mücken erscheinen erst wieder in größerer Anzahl, nachdem die ersten Regen gefallen sind. Um diese Zeit stechen sie auch wieder, denn sie brauchen Blut, um die befruchteten Eier zu entwickeln. In Nordeuropa erscheinen sie je nach den Wärmeverhältnissen schon an warmen Februartagen, in größerer Menge aber erst Anfang Mai, in Italien im Februar oder März und ziehen sich Ende September oder Anfang Oktober in die Winterquartiere zurück. In den Tropen richtet sich ihr Erscheinen nach den Regenperioden. So finden sie sich zahlreich z. B. in Madras nur in den Monaten Januar bis März, nach den Regen; verschwinden dann während der trocknen Zeit und erscheinen erst im Juli, August und September während der kleinen Regen wieder. Während der großen Regen (Oktober—Dezember) sind sie nur vereinzelt zu finden. In Kamerun (auf der Joßplatte) fehlen sie nach A. Plehn in den Monaten Dezember-März so gut wie vollständig, erst in der zweiten Hälfte des Juni werden sie in den Negerhütten häufiger, um endlich in den Monaten Juli bis September zahlreich aufzutreten. Im Oktober und November geht ihre Zahl — auch in den Negerhütten — langsam zurück. Während der Regenzeit selbst will A. Plehn im Freien nie gestochen sein. In Benguella (Westafrika), wo die feuchte Zeit von Oktober bis April dauert, erscheinen die Mücken im November (Giles). Die Fieberzeit beginnt im Dezember. In Maschonaland (Südafrika) haben wir am meisten Regen und Mücken im Januar und Februar, Malaria im März und April.

Schmarotzer sind erst wenig bei den Anophelinen beschrieben worden. Schüffner erwähnt einen bandwurmartigen, den er in Sumatra bei 20 Proz. der Anophelinen fand, und Giles bildet ein gestieltes Infusorium als solchen ab. A. Plehn spricht von psorospermienartigen Schmarotzern in der Brustmuskulatur und von Infusorieninfektion des Magens.

Feinde der geflügelten Insekten sind außer Raubinsekten, Reptilien, Vögeln und Fledermäusen nach Eysell die Wasserläufer (Hydrodromici), und zwar die Gattungen Limnobates und Hydrometra, welche ausschlüpfende und eierlegende Stechmücken überfallen. Auch Milben (Gamasus)*) hängen sich an Stechmücken und saugen sie aus. Nach Perronicto gehen viele Anophelinen durch eine Leptothrixart zugrunde.

d) Als Ueberträger der menschlichen Malariaparasiten sind in praxi alle Anophelinen anzusehen. Denn es hat den Anschein gewonnen, als ob die Malaria-Uebertragungsfähigkeit der verschiedenen Anophelinen ganz erheblich von begleitenden Nebenumständen beeinflußt würde und als ob daher unter Umständen jede Anopheline Malaria übertragen könnte. So galt z. B. der Anoph. Rossi (= Myzomyia Rossi) bisher als ein Anopheles, der die Malariaparasiten nicht weiter entwickeln kann. de Vogel aber, der den Anoph. Rossi für identisch mit dem Anoph. vagus Dö. erklärt, berichtet, daß A. vagus im Malayischen Archipel weit verbreitet ist und dort sowohl in Brack- als auch in Süßwasser brütet. An der Küste in der Nähe von Brackwassertümpeln, wo zahlreiche aus dem Brackwasser stammende Anoph. Rossi (= A. vagus) vorhanden waren, zeigten sich 60—100 Proz. der Eingeborenenkinder malariainfiziert, im Inland in der Nähe von Süßwassertümpeln, wo ebenfalls der Anoph. Rossi (= A. vagus) in Mengen vorkam, aber nur 5—25 Proz. de Vogel ist daher der Ansicht, daß A. Rossi durch die Entwickelung im Brackwasser fähig zur Entwickelung der Malariaparasiten wird**). Damit stimmt die Beobachtung Schoos überein, daß in Holland am brackigen Polderwasser die stärkste Malaria herrscht. Aehnliche Beobachtungen hat Green im Batticoloadistrikt (Ceylon) gemacht. de Vogel versuchte diese seine Annahme auch experimentell zu beweisen. Aber Bentley (Paludism, January 1911, p. 37) weist mit Recht darauf hin, daß man aus de Vogels Experimenten ebenso gut ableiten kann, daß die Nichtentwickelung von Malariaparasiten durch die in nur 0,6-proz. Salz- resp. in Süßwasser gezüchteten A. Rossi wohl daher kam, daß der Kranke, an dem sie sogen, bereits seit 14 resp. 19 Tagen 1,5 Chinin bekommen hatte. Die in 1,3- resp. 0,65-proz. Salzwasser gezüchteten A. Rossi infizierten sich aber deshalb, weil der Kranke, an dem sie sogen, erst seit 11 resp. 13 Tagen unter Chinin war.

C. Unterschiede zwischen Anophelinen und Culicinen.

1. Unterschiede zwischen den Eiern. Die Weibchen der meisten Culexarten legen einen großen, gegen 2—300 Eier umfassenden Eihaufen, der, auf der Oberfläche des Wassers schwimmend, in seiner Form einem kleinen Kahn nach Art einer venetianischen Gondel

*) Ob diese Milbe mit der von Mankowski beschriebenen identisch ist, läßt sich noch nicht sagen.

**) Vgl. S. 263.

gleicht. Das Anophelinenweibchen legt aber die etwa $^3/_4$ mm großen Eier einzeln nebeneinander auf die Wasseroberfläche. Die Eier der beiden Mückenarten sind zwar ungefähr gleich groß, aber in der Form sehr verschieden. Während das Culexei etwa einer abgestumpften Lanzenspitze gleicht, ist das Anophelinenei wetzsteinförmig und mit einer Schwimmhaut versehen, die es sofort als Anophelinenei kenntlich macht.

2. Unterschiede zwischen den Larven. Die Culexlarve, die ein ziemlich langes Atmungsrohr besitzt, das etwa in einem Winkel von 45° von ihrem Körper absteht, muß sich, will sie dies Atmungsrohr an die Wasseroberfläche bringen, ungefähr in einem solchen Winkel gegen die Wasseroberfläche stellen. Der Anophelinenlarve fehlt das lange Atmungsrohr. Sie hat nur einen kleinen Ansatz davon und kann infolgedessen der Wasseroberfläche parallel liegen bleiben, wenn sie atmen will. Auch erscheinen die Anophelinenlarven dadurch, daß der Kopf bei ihnen nicht so stark wie bei den Culicinenlarven entwickelt ist, oft wie schmale, keilförmige Holzstückchen, die auf der Wasseroberfläche schwimmen. Da sich nun die Larven mit Vorliebe an der Wasseroberfläche aufhalten, so sind sie durch die Stellung, die sie gegen die Wasseroberfläche einnehmen, sofort zu unterscheiden. Außerdem sind die Culexlarven mehr braun, die Anopheleslarven mehr grün oder grünschwarz. Allerdings wechselt ihre Farbe je nach Nahrung und Umgebung. In Tümpeln mit Sandboden erscheinen sie mehr gelblich, in Tümpeln mit reichlichem Pflanzenwuchs mehr grünlich. Im großen und ganzen sind sie jedenfalls dunkler gefärbt als gleichalterige Culexlarven.

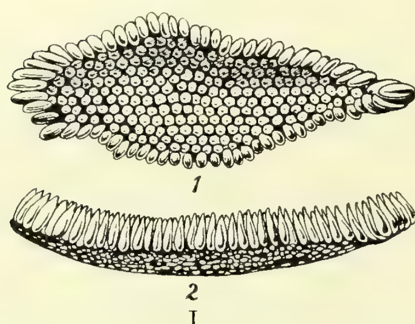
Die Nymphen der Culicinen und Anophelinen unterscheiden sich nur dadurch voneinander, daß der dorsale Abdomenrand bei den Anophelinennymphen einen einfachen Bogen bildet, während er bei den Culicinennymphen ebensoviel Vorsprünge hat, als Ringgrenzlinien vorhanden sind und daß das Atmungsrohr bei der Anophelinennymphe einem mit der Basis an die Wasseroberfläche gestelltem Dreieck gleicht, während das Atmungsrohr der Culicinenlarve lang und schmal ist.

3. Unterschiede zwischen den geflügelten Insekten (Imagines). Die Culicinen unterscheiden sich von den Anophelinen durch die verschiedene Bildung der Taster (Palpen). Das Culicinenweibchen hat ganz kurze Taster. Seine Taster haben etwa den achten Teil der Stechrüssellänge. Das Anophelinenweibchen hat aber Taster, die so lang wie der Stechrüssel sind. Sie sind mit borstenartigen Haaren besetzt und liegen dem Stechrüssel oft so dicht an, daß die drei Organe als eins erscheinen. Sehr häufig ist aber ein Taster frei, während der andere dem Stechrüssel anliegt. Es sieht dann aus, als ob das Tier einen gespaltenen Rüssel hätte. Die Antennen der Weibchen der beiden Mückenarten weisen keine verwertbaren Unterschiede auf. Dasselbe gilt auch für die Männchen der beiden Mückengattungen, deren Antennen gefiedert sind. Aber die Taster (Palpen) sind auch bei den Männchen der beiden Gattungen verschieden. Die Culicinenmännchen haben nämlich Taster, die länger als der Rüssel und außerdem nach oben wie die Hauer eines Ebers umgebogen sind. Da diese aufgebogenen Endglieder der Taster außerdem noch mit langen Borsten besetzt sind, so sind die Taster der Culicinenmännchen auch mit einem gesträubten Schnurrbart verglichen worden. Die Taster der Anophelinenmännchen sind aber ebensolang wie der Stechrüssel. Sie verhalten sich also in bezug auf

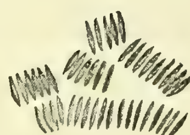
Länge wie die Taster der Anophelinenweibchen, haben aber eine andere Form. Während nämlich die Taster der Anophelinenweibchen

Unterschiede zwischen

Culex | **Anopheles**



I

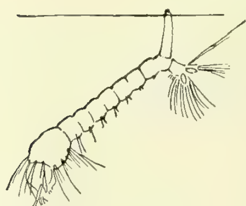


Ia

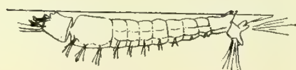
II



IIa



III



IIIa



IV



IVa

Fig. 42. Die Unterschiede zwischen Culex und Anopheles. I.—VII. Entwickelung des Culex pipiens, Ia.—VIIa. Entwickelung des Anoph. maculip. Um alle in Betracht kommenden Verhältnisse möglichst deutlich hervortreten zu lassen, sind die Vergrößerungen der einzelnen Entwickelungsstadien verschieden stark gewählt.

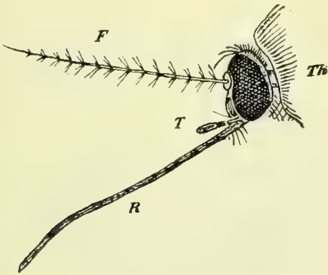
I. Culexeihaufen. (Nach Sambon.) 1. von der Fläche, 2. von der Seite.
II. Einzelnes Culexei. (Nach Eysell.)
III. Larve von Culex in ihrer Stellung zur Wasseroberfläche. ca. 4mal vergrößert. (Nach Howard.)
IV. Culexnymphe (Puppe).

Ia. Eier von Anopheles maculip. (Nach Grassi.)
IIa. Einzelnes Ei von Anoph. maculip. (Nach Eysell.)
IIIa. Larve von Anoph. maculip. in ihrer Stellung zur Wasseroberfläche. ca. 4mal vergrößert. (Nach Howard.)
IVa. Anophelinennymphe.

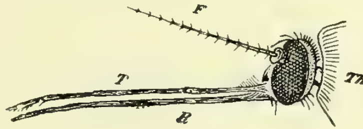
durchgehend von gleicher Dicke sind, sind die Endglieder der Taster der Anophelinenmännchen keulenförmig verdickt.

Culex und Anopheles.

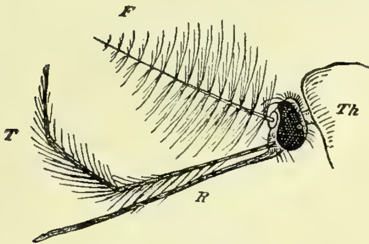
Culex **Anopheles**



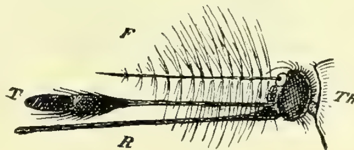
V



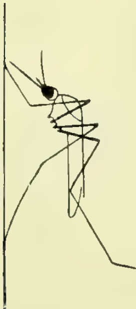
Va



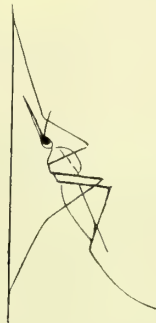
VI



VIa



VII



VIIa

V. Kopfteile eines Culex pip. ♀ von der Seite gesehen. (Nach EYSELL.) *F* Linker Fühler (Antenne). *T* Linker Taster (Palpe). *R* Rüssel. *Th* Thorax.

VI. Kopfteile eines Culex pip. ♂ von der Seite gesehen. (Nach EYSELL.) Buchstaben wie bei V.

VII. Culex in seiner charakteristischen Sitzweise. (Nach WATERHOUSE.)

Va. Kopfteile eines Anophel. maculip. ♀ von der Seite gesehen. (Nach EYSELL.) Die Buchstaben wie bei V.

VIa. Kopfteile eines Anophel. maculip. ♂ von der Seite gesehen. (Nach EYSELL.) Buchstaben wie bei V. Fühlerborsten schon in Kadaverstellung.

VIIa. Anopheline in ihrer charakteristischen Sitzweise. (Nach WATERHOUSE.)

Kurz zusammengefaßt haben wir folgende Unterschiede zwischen den geflügelten Individuen der beiden Mückengattungen:

1. Taster bei beiden Geschlechtern gleich lang, so lang als der Stechrüssel. } Anophelinen.
2. Taster beim Weibchen sehr kurz, viel kürzer wie der Rüssel. Taster beim Männchen länger als der Rüssel. } Culicinen.

Wenn man diesen prinzipiellen Unterschied zwischen den beiden Mückengattungen — verschiedene Länge der Taster — berücksichtigt, so wird man sich immer vor Verwechselungen schützen. Eine solche ist nämlich leicht zwischen dem Culex annulatus und Anopheles maculipennis (Meigen) s. claviger (Fabricius) möglich, wenn man sich lediglich an die Flügelfleckung halten wollte. Beide Gattungen haben nämlich je fünf Flecken an denselben Stellen auf den Flügeln und sind beide fast gleich groß. Aber die verschiedene Länge der Taster läßt beide Gattungen sofort unterscheiden. Außerdem ist in diesem Falle noch ein zweites sehr deutliches Unterscheidungsmerkmal vorhanden. Der Culex annulatus hat gelb und schwarz geringelte Beine, der Anopheles maculipennis nicht.

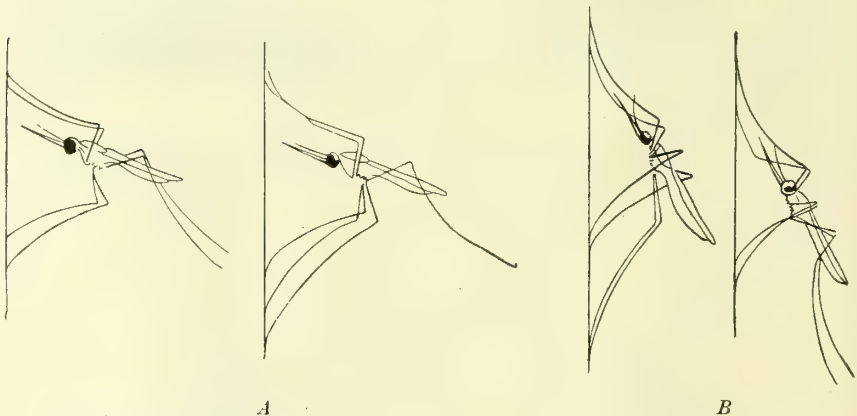


Fig. 43. A. Anopheles pseudopictus } sitzend. Nach Sambon.
B. Anopheles maculip.

Aber noch ein Umstand erleichtert die sofortige Unterscheidung zwischen einem Culex und einem Anopheles, vorausgesetzt, daß man es mit lebenden Exemplaren zu tun hat. Der Culex sitzt stets so an der Wand, daß sein Leib der Wandfläche ungefähr parallel läuft, während der Leib des Anopheles mit der betreffenden Wand einen Winkel von 45—80° bildet*). Dieser Sitzwinkel hängt nicht nur von der Art des Anopheles, sondern auch von der Leibesfüllung ab: je leerer der Leib, desto größer der Winkel. Durch diese Haltung ist ein Anopheles sofort aus Hunderten von Culicinen herauszufinden. Ein fernerer Unterschied zwischen

*) Ausgenommen sind A. culicifacies, der wie ein Culex, und Culex mimeticus, der wie ein Anopheles sitzen soll.

Anophelinen und Culicinen liegt in der Art und Weise, in der Brust und Leib gegeneinander stehen. Leib und Brust bilden bei den Culicinen zusammen einen stumpfen Winkel, während bei den Anophelinen Leib, Brust, Kopf und Stechrüssel fast in einer geraden Linie stehen. Dadurch bekommt die ganze Haltung des Tieres etwas Feindseliges.

d) **Bestimmung der Anophelinen.** Die Bestimmung der Anophelinen hat zurzeit noch ihre Schwierigkeiten. Trotz der zahlreichen Arbeiten und großen Werke (GILES, THEOBALD und BLANCHARD), die über diesen Gegenstand erschienen sind, ist bis jetzt noch keine Einigung erzielt worden, und

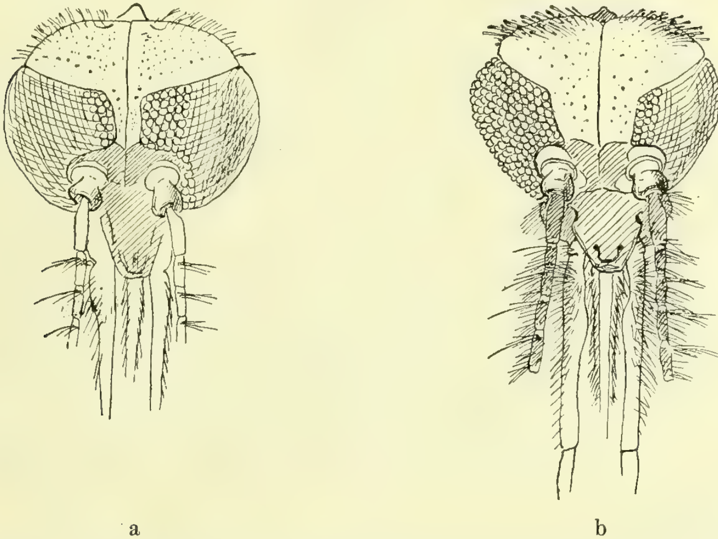


Fig. 44. a Form der Augen bei Anoph. maculip. b Form der Augen bei Anoph. pharoënsis. Nach DÖNITZ.

es ist zurzeit für den Nichtentomologen oft ganz unmöglich, festzustellen, ob irgendein vorliegendes Exemplar einer Anophelinenspecies sicher bestimmt ist oder nicht. Zwar hat THEOBALD ein neues System der Anophelinen aufgestellt, das hauptsächlich auf die Art der Beschuppung und der Behaarung der einzelnen Körperteile, sowie auf die Form der Schuppen begründet ist. Aber DÖNITZ hat diese Bestimmungen angegriffen und hat THEOBALD verschiedene



Fig. 45. Flügel von Anopheles maculip. ♀ (MEIGEN). 15mal vergrößert. (Nach einem Präparat des Verf.)

Fehler nachgewiesen. Außerdem haben EYSELL und NEIVA das ganze System THEOBALDS für unbrauchbar erklärt und KINOSHITA sah aus dem Gelege eines A. pseudopictus sich nicht nur Pseudopictus-, sondern auch Plumiger-, Sinensis-, Vanus- und Ezoensisformen entwickeln.

Dönitz benutzt hauptsächlich die verschiedenen Merkmale*) an den Flügeln zur Artbestimmung und weist darauf hin, daß die Vorderrandzeichnung der Flügel**) an gewisse Normen gebunden ist, die Anhaltspunkte für eine Zusammenfassung der Anophelinen in Gruppen gibt. Auch macht er darauf aufmerksam, daß sich die Form der Augen zur Bestimmung der Species verwenden läßt.

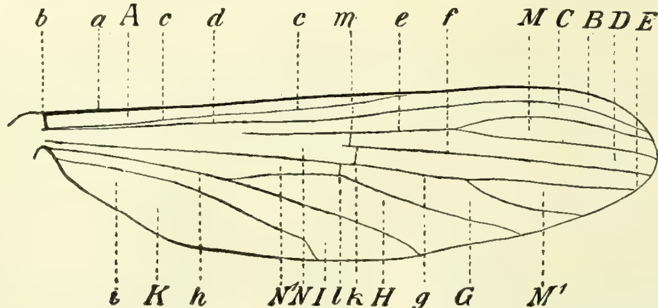


Fig. 46. Derselbe Flügel schuppenlos, um den Verlauf der Adern oder Rippen zu zeigen.

a Vena costalis sive costa.
b — transversa basalis sive transversa humeralis.
c — mediastinalis sive auxiliaris s. subcostalis, Hilfsader.
d — subcostalis (postcostalis) sive longitudin. prima, 1. Längsader oder 1. Rippe.
e — radialis (cubitalis) sive longitudin. secunda, 2. Längsader oder 2. Rippe.
f — cubitalis (submarginalis) sive longitudin. tertia, 3. Längsader oder 3. Rippe.
g — discoidalis (marginalis) sive longitudin. quarta, 4. Längsader oder 4. Rippe.
h — posticalis (brachialis) sive longitudin. quinta, 5. Längsader oder 5. Rippe.
i — analis sive longitudin. sexta, 6. Längsader oder 6. Rippe.
k — transversa media, mittlere zentrale Querader.
l — — discoidalis sive posterior transversa, untere zentrale Querader.
m — — supernumer., obere zentrale Querader.
A Costalzelle.
B Subcostalzelle.
C Marginalzelle.
M Obere Gabelzelle = erste Submarginalzelle.
M[1] Untere Gabelzelle = zweite hintere Zelle (second posterior cell),
D Zweite Submarginalzelle.
E Erste hintere Zelle (First posterior cell).
G Dritte hintere Zelle.
H Analzelle.
I Axillarzelle.
K Cellula spuria.
N Obere Wurzelzelle = erste Basalzelle.
N[1] Untere Wurzelzelle = zweite Basalzelle.

Ficalbi zählt zehn Längsadern, eine Randader und zwei undeutliche.

Jeder Flügel hat zwei, resp. drei Hauptaderstämme, einen oberen und einen unteren, die sich verzweigen, ohne ineinander überzugehen. Dies Flügelnetz ist bei Männchen und Weibchen gleich. Nicht ganz so verhält es sich mit etwa vorhandenen Flügelflecken. Bei den Männchen sind sie nie so deutlich ausgeprägt wie bei den Weibchen. Das Flügelgeäder ist mit feinen Schuppen besetzt, durch deren Anhäufung an bestimmten Stellen die Flecke entstehen. Doch gibt es auch Anophelinenarten, bei denen die Flügelsubstanz selbst an Stelle der Flecken dunkel gefärbt ist (Vgl. Tafel III, 2.)

*) Dazu gehören neben der verschiedenen Fleckung — wichtig für die Systematik namentlich die Anzahl der Flecken auf der 6. Rippe — die Gabelungsstelle der 2. und 4. Rippe, sowie Einmündungsstelle der Hilfsader am Vorderrand des Flügels in ihrem Verhältnis zur Einmündungsstelle der 5. Rippe am Flügelinnenrande. Die Queradern ergeben keine konstanten Verhältnisse.

**) Von Theobald und Giles als unbrauchbar, weil nicht konstant bezeichnet.

Da aber der Verlauf der einzelnen Adern (Rippen) nur mit Sicherheit verfolgt werden kann, wenn die Schuppen von ihnen entfernt sind, so will ich zunächst eine Beschreibung und Abbildung eines schuppenlosen Flügels geben und diesem dann einen zum Teil beschuppten, d. h. mit Flecken versehenen, gegenüberstellen, damit der Leser sofort die Lage etwaiger Flecken nach dem Adernetz genau bestimmen kann. Ich gebe daher an der Hand der beistehenden Figuren eine kurze Nomenklatur des Flügelgeäders, bemerke aber ausdrücklich, daß die aufgeführten Nomenklaturen nicht etwa die einzigen sind, die aufgestellt worden sind.

Unter diesen Umständen wird man also gut tun, nicht nur die Zeichnung der Tiere auf Palpen, Rüssel, Kopf, Thorax, Leib, Beinen und Flügeln zu berücksichtigen, sondern namentlich auch die Eier und Larven auf ihre Bildung hin zu prüfen. Ein Anfang in letzterer Beziehung ist bereits gemacht und ich habe in Fig. 32 daher die Abbildungen einer Reihe von Eiern verschiedener Anophelinenarten gegeben.

Da aber das System von THEOBALD überall bekannt ist, so lasse ich die zuerst von THEOBALD aufgestellten Gruppen folgen und stelle zum Vergleich das von DÖNITZ daneben, damit sich der Leser eine Vorstellung von diesen beiden Bestimmungsarten machen kann.

Nach THEOBALDs ursprünglicher Einteilung zerfallen die Anophelinen in folgende zehn Unterabteilungen*).

a) Thorax und Abdomen nur mit Haaren besetzt. Palpen nicht dicht mit Schuppen besetzt: 1, 2, 3 und 4. Mamillenartige Prothoraxlappen.
  1. Lanzettförmige Flügelschuppen, einige flache Kopfschuppen Prothoraxlappen einfach. . . . . Stethomyia.
  2. Flügelschuppen lanzettlich, keine Kopfschuppen . . . . . Anopheles.
  3. Flügelschuppen meist lang und schmal . . . . Myzomyia.
  4. Flügelschuppen sowohl lanzettlich als auch breit . . . . . Cyclolepteron.

b) Thorax mit schmalen gebogenen Schuppen, am Abdomen nur Haare.
  5. Flügelschuppen klein, lanzettlich oder schmal . . . . . . Pyretophorus.

c) Thorax und Abdomen mit Schuppen auf der Bauchseite. Palpen dicht mit Schuppen besetzt, 6 und 7.
  6. Nur an der Bauchseite des Abdomens Schuppen. Seitliche Schuppenbüschel, keine ventralen Büschel. Thoraxschuppen haarähnlich . . . . Arribalzagia**).
  7. Thorax mit haarähnlichen gekrümmten Schuppen. Abdominalschuppen nur an der Bauchseite mit einem deutlichen ventralen Büschel. Keine Seitenbüschel . . . . . . Myzorhynchus.

d) Thorax und Abdomen mit Schuppen auf der Dorsalseite 8, 9 und 10.
  8. Abdominalschuppen als seitliche Büschel und dorsale Flecke. Thorax mit schwach gekrümmten und spindelförmigen Schuppen . . . . Nyssorhynchus.
  9. Abdomen nahezu vollständig besetzt mit unregelmäßigen Schuppen und seitlichen Büscheln . . . . Cellia.
  10. Abdomen fast vollständig mit flachen Schuppen besetzt wie bei Culex . . . . Aldrichia.

DÖNITZ hingegen behält den Namen Anopheles für die ganze Gattung bei und macht folgende Unterabteilungen.

A. Plumigergruppe. Sie ist durch ein***) schwarzes, gescheiteltes Schuppenbüschel an der Bauchseite des vorletzten Hinterleibsringes ausgezeichnet. Vorderer Flügelrand dunkel, erst jenseits der Mitte durch ein oder zwei helle Einschnitte unterbrochen. Zu dieser Gruppe gehören A. plumiger und tenebrosus, vielleicht auch pseudopictus GRASSI (paludis THEOB. und mauritanus DARUTY et D'EMMEREZ), jesoensis (vielleicht = A. barbirostris). Die Mitglieder dieser Gruppe sind außerordentlich weit verbreitet. Sie reichen von Südeuropa über Indien bis nach Neuguinea, China und Japan.

---

*) Es sind inzwischen zahlreiche neue Unterabteilungen zu diesen ursprünglichen hinzugetreten.

**) Von GILES zu Myzorhynchus gerechnet und daher in den Abbildungen, die GILES' Revision of the Anophelinae entnommen sind, fehlend.

***) A. Kochi hat sechs Hinterleibsringe mit schwarzen Schuppenbüscheln besetzt und ist daher wohl eine besondere Art für sich.

B. Am Vorderrande der Flügel stehen vier als typisch bezeichnete größere dunkle Flecke, deren Länge und Breite je nach den Arten sich ändert.

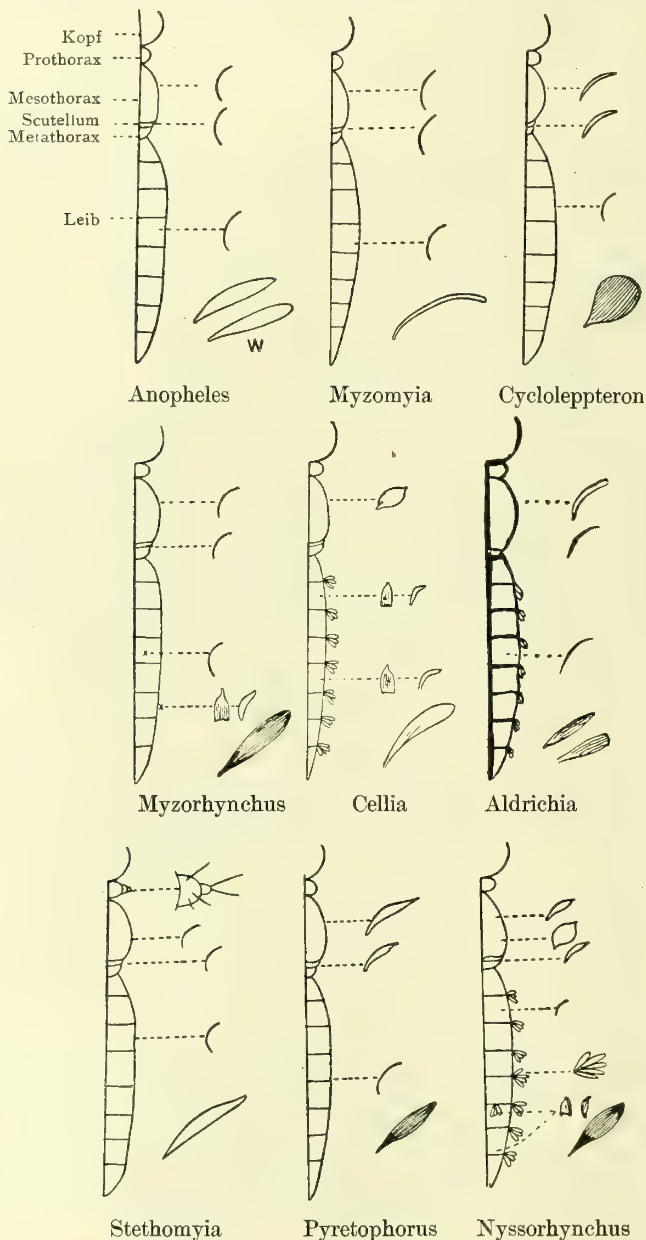


Fig. 47. Die ursprünglichen*) Unterabteilungen der Anophelinen nach Theobald. W = Flügelschuppen.

1. Die australische Gruppe. Getüpfelte Arten, mit mehr als drei Flecken auf der sechsten Rippe. Zweite Rippe gabelt sich merklich früher

*) Vgl. Anmerkg. 2 auf der vorigen Seite.

als die vierte. Auf allen Rippen zahlreiche kleine schwarze Tüpfel. Hierher gehören: A. punctulatus Dö., Deceptor Dö.*) und leucosphyrus Dö., musivus und Mastersi, vielleicht auch annulipes (WALKER).

2. Arten mit drei oder weniger dunkeln Flecken auf der sechsten Rippe.

a) Mit drei Flecken.

Hierher gehören: A. pharoensis Theob., und squamosus Theob. (mit auffällig aufgerichteten Schuppenbüscheln auf den Rückenplatten), ferner impunctus Dö., aconitus Dö. (= vielleicht A. Formosaensis I, überträgt die Malariaparasiten), Christophersi, minimus Theob., culicifacies Giles, maculatus Theob., metaboles Theob., pulcherrimus Theob., vielleicht noch Theobaldi Giles (die letzten vier sind ausgezeichnet durch drei schwarze Punkte auf der ersten Rippe unter dem zweiten Vorderrandfleck und daher von DÖNITZ Maculatusgruppe genannt). Es kommen hinzu A. gracilis Dö., merus Dö. (sehr ähnlich A. costalis), leucopus**) Dö., (cinereus Theob.? = costalis Löw?).

b) Arten mit weniger als drei Flecken auf der sechsten Rippe.

Zwei Flecke haben A. Rossi Theob. (überträgt die Malaria nicht), vagus Dö. (gefährlicher Malariaüberträger und dabei sehr ähnlich A. Rossi, vielleicht = A. Formosaensis II) und Bigoti Theob.

Einen Fleck hat A. hebes.

Nicht zu identifizieren sind A. sinensis Wiedem., vanus Walker, annularis v. d. Wulp, pictus Löw, costalis Löw, subpictus Grassi, minutus Marx, annulipes Walker, barbirostris v. d. Wulp.

Literatur.

ATKINSON, J., MITFORD, Lancet, 4. IX. **1909**.
BALFOUR, ANDREW, Mosquitoes with reference to immigration and horse-sickness. Lancet, 8. I. **1910**.
BANKS, C. S., A mosquito which breeds in salt and fresh water. Philipp. Journ. Sc., Ser. B., Vol. 3.
— Campagne antipaludique de 1909. Alger **1910**.
BLANCHARD, R., Les moustiques etc. Paris **1905**.
DANIELS, C. W., Distrib. of Anoph. breding grounds in the British East African Protect. Rep. to the Malar. Comm. Royal Soc., III. Ser., **1900**.
DEMPWOLFF, Bericht über eine Malariaexpedition nach Deutsch-Neu-Guinea. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 47.
DÖNITZ, W., Beiträge zur Kenntnis d. Anoph. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 41 u. 43.
EYSELL, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 4, 353; Bd. 9, 49; Bd. 11, Nr. 6 Bd. 14, 118, und in Menses Handb. d. Tropenkrankh., Bd. 2.
FRIEDRICHSEN, Der Gesundheitszustand in Sansibar etc. Arch f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 6.
FOLEY, F. H., & YVERNAULT, Anoph. dans l'eau salée. Bull Soc. Path. exot., T. 1, 172.
GHOLAP, Anoph. larvae breeding in saltwater. Indian med. journ., Vol. 4, Nr. 6, **1910**.
GALLI-VALERIO & ROCHAZ DE JONGH, La distrib. des Anoph. dans le Canton du Valais etc. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 33, 284.
— Neue Beobachtungen über die Larven von Anopheles und Culex im Winter. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 29.
— Die Vertilgung der Moskitos. Tropenpflanzer, Jahrg. 12, H. 7.
GILES, A handbook of gnats or mosquitoes, 2. Aufl., **1902**.
GRASSI, B., Studien eines Zoologen über Malaria. Jena **1901**.
HORNICKER, E., Malaria auf Schiffen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1903**.
HUSSON, A. D., Le paludisme en Tunisie. Att. Soc. Stud. Malaria, Vol. 9.
KINOSHITA, Menses Arch., Bd. 10, S. 627.
LAVERAN, A., Anoph. et Paludisme à Madagascar etc. Bull. de l'acad., 4. X. **1904**.
LIEBL, Mosquitolarvenfressende Fische. Amtsbl. f. d. Schutzgeb. Togo, 6. III. **1909**.
LUTZ, A., Waldmoskitos und Waldmalaria. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 33, 282.
MAC CLOSKIE, G., The poison apparatus of the mosquito. Americ. Naturalist, Vol. 22, **1888**.

*) Von THEOBALD für A. punctulatus THEOB. erklärt.
**) Von THEOBALD für A. fulginosus GILES erklärt.

Mühlens, P., Ueber Malariaverbreitung in Neu-Pommern etc. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1904**, S. 512.
Neiva, A., Beobachtungen über die Biologie und Systematik der brasil. Anoph. und deren Beziehungen mit der Malaria. Mem. Instit. Oswaldo Cruz, T. 1, fasc. 1, **1909**.
Ollwig, Bericht über die Tätigkeit der nach Ostafrika zur Bekämpfung der Malaria entsandten Expedition. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 45, **1903**.
Roque, B., Os pantanos mistos no impaludismo. Med. contemp., 16. IX. **1906**.
Schaudinn, F., Generations- und Wirtswechsel bei Trypanos. und Spiroch. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 20, **1904**.
— Die Malaria in dem Dorfe „St. Michele di Leme" etc. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 21, H. 3.
Schoo, H. J. M., Malaria in Noord-Holland etc. Haarlem **1905**.
Schüffner, Die Beziehungen der Malariaparasiten zu Mensch und Mücke an der Ostküste Sumatras. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 41, 80.
Sergent, Ed. & Et., Att. Soc. Stud. Malaria, Vol. 9, p. 21.
— — Etudes épidém. et prophyl. du paludisme, 7e campagne en Algérie. Algér **1909**.
Stephens, J. W. W., Distrib. of Anoph. in Sierra Leone. Rep. Malaria Comm., **1900**.
Stephens & Christophers, Rep. to the Malaria Comm. Royal Soc. Series I, p. 56.
— — Distribution of Anoph. in Sierra Leone. Rep. Malaria Com., **1900**.
Steuber, Malariaimmunität und Kindersterblichkeit bei den Eingeborenen in Deutsch-Ostafrika. Deutsche med. Wochenschr., **1903**. S. 72.
Steudel, E., Vorschlag zu einer neuen Methode von Malariabekämpfung. Menses Arch., Bd. 15, 121, **1911**.
Strachan, H., Notes from Lagos, West-Afrika. Journ. Trop. Med. Hyg., **1899** u. **1900**.
Theobald, F. V., Monograph of the Culicidae or Mosquitoes etc., 3 Vol., London **1903**.
de Vogel, Myzomyia Rossii u. Malaria. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 65.
Williamson, George A., Malaria in Cyprus. Journ. Trop. Med. Hyg., 15. IX. **1909**.
Ziemann, H., Ueber die Beziehungen der Moskitos zu den Malariaparasiten in Kamerun. Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 25.
— Zur Bevölkerungs- und Viehfrage in Kamerun. Mitteil. a. d. deutsch. Schutzgeb., Bd. 17, **1904**.
— Ueber Beziehungen der Moskitos zu den Malariaparasiten in Kamerun. Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 25.
Zupitza, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**, Beih. 2.

IV. Die Epidemiologie und die Malaria-Moskito-Lehre.

Den Sitz der Malariakeime, die man sich seit der Mitte des 19. Jahrhunderts in Gestalt von Mikroorganismen, oder unter der Form eines Ferments in den Körper eindringend, vorstellte, verlegte man seit den ältesten Zeiten in den Erdboden. Für diese Annahmen sprach zunächst die nicht zu leugnende Tatsache, daß nach Erdumwühlungen stets Malariafieber in geradezu epidemischer Weise aufgetreten waren. Auch das Verschontwerden der Seeleute, solange diese an Bord ihrer Schiffe blieben und die Schiffe genügend weit von einer Malariaküste verankert waren, stimmte recht gut mit dieser Ansicht. Nun kam aber die zweite schwieriger zu beantwortende Frage: wie kommen diese Keime aus dem Erdboden heraus und in den menschlichen Organismus hinein. Hier teilten sich bereits die Meinungen. Die einen, und diese befanden sich in der Mehrzahl, nahmen an, die Uebertragung geschehe durch die Luft, die anderen behaupteten, die Malariakeime würden durch Wassergenuß übertragen.

Wenzel hatte zwar schon 1871 darauf hingewiesen, daß die Marschbewohner des Jadegebietes dauernd das Wasser aus den die Marsch durchziehenden Gräben tränken, daß die Gebildeten in Wilhelmshaven sich dieses Wassers enthielten und doch beide an Malariafiebern erkrankten. Auch wäre trotz Anlage eines artesischen Brunnens, der täglich 10000 Quart gutes Trinkwasser für die Hafenarbeiter lieferte, unter diesen noch eine heftige Malariaepidemie (1868) ausgebrochen und umgekehrt wäre eine solche 1865 in der

Marsch nicht entstanden, obwohl die Leute infolge der großen Dürre auf faulendes Grabenwasser angewiesen gewesen wären. Die Wassertheorie könnte also nicht richtig sein. Denn es wäre bei der Häufigkeit des Genusses faulenden Wassers nicht anzunehmen, daß der ursächliche Zusammenhang, wenn die Malariainfektion auf diesem Wege häufig oder vorwaltend vermittelt würde, der Beobachtung entgangen sein könnte. Voraussichtlich würde er wenigstens an vereinzelten Beispielen konstatiert worden sein. Indes er drang mit seiner Ansicht nicht durch und Celli wiederholte den Wasserversorgungsversuch 14 Jahre später im kleinen aber vollständiger, um nachzuweisen, daß die Malariakeime nicht durch Wasser übertragen werden könnten. Er ließ nämlich Leute in malariafreien Gegenden täglich 6—8 Liter Sumpfwasser trinken, das aus berüchtigten Malariagegenden stammte. Alle diese Leute blieben gesund. Darauf versorgte er andererseits Leute in Malariagegenden mit gutem Trinkwasser aus gesunden Gegenden. Diese Leute erkrankten doch an Malaria. Daraus schloß er, daß das Wasser mit der Uebertragung der Malaria nichts zu tun hätte. Sambon, Rees & Low, die sich zum Studium der Malaria bei Ostia aufhielten (1900) und sich entsprechend unseren jetzigen Anschauungen gegen Malaria schützten, tranken während ihres Aufenthaltes in dieser Malariagegend ungekochtes Sumpfwasser. Sie erkrankten danach wohl an Durchfällen, nicht aber an Malaria.

Die Theorie der Uebertragung der Malariakeime durch Wasser hatte also manches Unwahrscheinliche an sich und war nicht gerade glänzend gestützt. Sie war nur aufgestellt worden, weil die Haupttheorie, nach der die Uebertragung der Malariakeime durch die Luft erfolgte, auch nicht alle Tatsachen der Malariaepidemiologie befriedigend erklären konnte.

Denn bei dieser Ansicht war es viel schwieriger zu erklären, auf welchem Wege die Malariakeime den Erdboden verließen, in die Luft und dann in den Körper gelangten. Da man aber beobachtet hatte, daß sich über feuchten und sumpfigen Gegenden, in denen die Malaria herrschte, allabendlich Nebel bildeten, die gleichsam dem Erdboden zu entsteigen schienen, so glaubte man, daß diese scheinbaren Bodenausdünstungen, die man als Miasma bezeichnete, die Malariakeime mit in die Höhe nähmen und in die Luft brächten. Hiermit schien zugleich die Beobachtung erklärt zu werden, daß die Ansteckung mit Malaria viel öfter während der Nacht als während des Tages stattfindet. Man hatte aber vergessen, Versuche über Bewegungen der Bodenluft anzustellen. Der einzige, der meines Wissens in dieser Beziehung Untersuchungen gemacht hat, ist Schellong gewesen, und der fand das Gegenteil von dem, was stillschweigend angenommen worden war. Er fand nämlich, daß gegen Abend und in der Nacht eine gegen den Boden gerichtete Luftströmung bestand. Diese Beobachtung hat indes keine Beachtung gefunden. Auch konnte man die bequeme Luft-Boden-Theorie durch keine bessere ersetzen. Erklärte sich doch das Freibleiben der Seeleute durch die obigen Annahmen ganz einfach, ebenso wie die Tatsache, daß Bodenumwühlungen von Malariafiebern gefolgt waren. Denn das Umbrechen des Bodens mußte ja die Keime direkt an die atmosphärische Luft bringen.

Indes die Tatsache der Hausepidemien paßte nicht in den Rahmen der Luft-Boden-Theorie. Auch manche Einzelbeobachtung ließ sich mit Hilfe der Luft-Boden-Theorie nicht so recht erklären und so kam es denn, daß eine dritte Theorie, die Malaria-Moskito-Theorie, allmählich Anhänger fand. Aber erst infolge der epochemachenden Entdeckung von Ross konnte sie aus einer Hypothese zu einer Lehre gemacht werden.

Die Hauptaufgabe dieses Kapitels wird sein, nachzuweisen, daß die Haupttatsachen der Malariaepidemiologie durch die Lehre von der Uebertragung der Malariakeime durch die Anophelinen in befriedigender Weise erklärt werden können.

Die seit langer Zeit bekannten Haupttatsachen der Malariaepidemiologie sind folgende:

1) Malariafieber kommen nur in der heißen und gemäßigten Zone vor. In der kalten Zone fehlen sie.

2) Aber selbst in den Gegenden, in denen Malariafieber häufig vorkommen, treten sie nicht gleichmäßig während des ganzen Jahres

auf, sondern es wechseln fieberarme und fieberreiche Jahreszeiten miteinander ab.

3) Die Malariafieber treten mit Vorliebe an niedrig gelegenen, sumpfigen Küsten auf. Man hat sie aber auch in wasserarmen Wüstengebieten beobachtet.

4) Umgekehrt hat man die Erfahrung gemacht, daß sumpfige Gebiete, die ganz unter Wasser gesetzt werden, ihre fiebererzeugende Kraft verlieren.

5) Im Gegensatze zu den meisten anderen Seuchen sind die Malariafieber von jeher weit mehr eine Krankheit des offenen Landes als der Städte gewesen.

6) Bodenumwühlungen sind in Malarialändern stets von mehr oder weniger ausgedehnten Malariaepidemien gefolgt gewesen.

7) Besatzungen von Schiffen aber, die genügend weit von Malariaküsten verankert waren, blieben so lange von Malaria verschont, als sie nicht an Land gingen.

8) In den nordwestdeutschen Marschen und in Holland ist seit langer Zeit bekannt, daß es ganz bestimmte Häuser und Gehöfte gibt, deren Bewohner ständig unter Malaria zu leiden haben.

9) Die Ansteckung mit Malaria erfolgt sehr viel öfter in der Nacht als am Tage und in tief gelegenen Landstrichen viel leichter als auf den angrenzenden Höhen.

10) Die Malaria hört in einer gewissen Höhe über dem Meeresspiegel überhaupt auf.

11) Inseln, die mitten in einem Malariagebiet liegen, sind mitunter malariafrei.

12) Die Malariafieber haben eine ganz bestimmte Inkubationszeit.

R. Koch fügte diesen seit alters her bekannten epidemiologischen Tatsachen folgende wichtige neue hinzu.

13) Die Malariaparasiten zirkulieren nur zwischen Mensch und Anophelinen.

14) In schwer durchseuchten Malariagegenden sind die Kinder der Eingeborenen bis zu 100 Proz. infiziert. Am Prozentsatz der Kindermalaria*) kann man die Malariaintensität eines Ortes erkennen.

15) In schwer von Malaria durchseuchten Gebieten mit fest ansäßiger Bevölkerung, wie z. B. in Deutsch-Neuguinea (Bogadjimdörfer) erlangen die erwachsenen Eingeborenen schließlich eine volle Immunität gegen Malaria.

Mit Hilfe dieser von R. Koch gefundenen Tatsachen und durch die Malaria-Moskitolehre ist die Malariaepidemiologie heute in ihren

---

*) Später von englischen Autoren als „Index endemicus“ bezeichnet. Dieser Index wechselt natürlich mit der Jahreszeit. Christophers (Malariometry. Paludisme, 1911, Nr. 3, p. 87) verlangt, daß bei der Beurteilung der Verseuchung einer Gegend mit Malaria nicht nur die Anzahl der Milzschwellungen. sondern auch deren Grad berücksichtigt wird. Denn es finden sich z. B. bei einem Index endemicus (spleen rate) von 50 Proz. am meisten Milzen, die den Rippenbogen fingerbreit überragen, bei 60 Proz. solche, die 2—3 Finger breit überstehen und bei 100 Proz. viele, die den Rippenbogen handbreit überragen. Es kann sich das aber auch anders verhalten. Die verschiedene Schwere der Erkrankungen fällt aber deshalb ins Gewicht, weil die am schwersten Infizierten für gewöhnlich auch die meisten Malariaparasiten beherbergen und daher für die Weiterverbreitung der Krankheit am gefährlichsten sind.

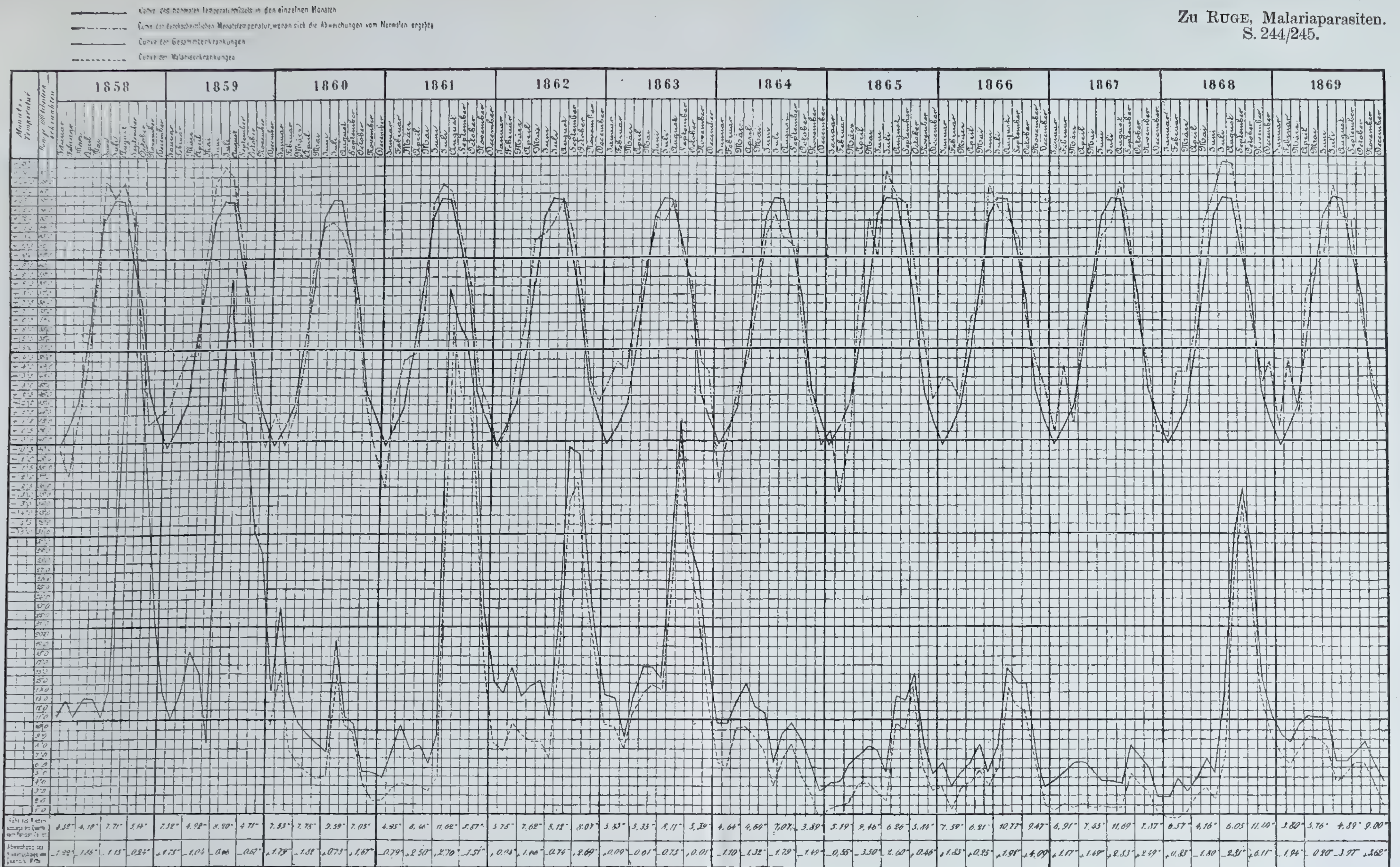


Fig. 48. Gang der Malariaerkrankungen in Wilhelmshaven 1858—1869. Nach WENZEL *).

Zur Erklärung der vorstehenden Kurve lasse ich WENZELS eigene Worte folgen. „Neben diesem die Höhe der Epidemien bedingenden Faktor (nach WENZELS Ansicht die Beschaffenheit des Bodens) ist ein anderer von Wichtigkeit. Die Temperatur erzeugt oder vermindert Epidemien und ist vor allem für die Zeit des Eintritts und die Form des an- und absteigenden Astes der epidemischen Kurven maßgebend.

Die epidemiereichen Jahre entsprechen denjenigen Sommern, wo die Temperatur entweder in allen oder in einzelnen Monaten das Wärmemittel mehr oder weniger bedeutend überschritten oder mindestens zeitweise erreicht hat (1858, 1859, 1861, 1862, 1863 und 1868). Wo dagegen die Temperatur konstant unter dem Wärmemittel geblieben ist (1860 und 1864), erfolgt keine Epidemie. Diese Gegensätze sind um so schlagender, als, wie die Nachbarjahre von 1860 und 1864 beweisen, der Einfluß des Substrats*) noch immer mächtig genug war.

Es wird sofort in die Augen springen, daß die Größe der Temperaturabweichungen der Evolutionsgröße der Fieberkurven nach einem bestimmten Maßstabe in den verschiedenen Jahren nicht entspricht. Dies ist bereits oben für die positiven Temperaturabweichungen bei Vergleichung der Jahre 1858 und 1868 nachgewiesen und zugleich der Grund angegeben worden (bis zu dem Jahre 1862 wurde hauptsächlich auf dem Außendeichsland, später mehr binnenwärts auf weniger wasserreichem Boden gearbeitet), weshalb in den späteren Jahren des Hafenbaues dieselben Temperaturdifferenzen nicht mehr dieselbe Wirkung hervorbringen konnten, wie früher. Jetzt kann hinzugefügt werden, daß etwas Aehnliches sich auch für die negativen Abweichungen der Jahre 1860 und 1864 herausstellt: Beide Jahre haben eine äußerst ähnliche tiefe Temperaturkurve; gleichwohl übertrifft die Höhe der Fieberkurve des Jahres 1860 die von 1864 um fast das Doppelte. Wiewohl demnach ein bestimmtes und überall gültiges Maßstabsverhältnis sich nicht ergibt, so existiert doch ganz sicher ein Abhängigkeitsverhältnis, denn niemals blieb die Epidemie aus, wo nach der Höhe der Temperatur sie erwartet werden konnte, und nie zeigte sie sich, wo nach dem Wärmestand sie sich nicht hätte zeigen dürfen.

Man kann aber noch weiter gehen: es existieren sogar ganz bestimmte Temperaturverhältnisse, nach denen man im voraus bestimmen kann, in welchem Monat eine Epidemie ihren Beginn nehmen, und in welchem sie ihre Kulmination erreichen wird. Der Höhepunkt der Fieberkurven fällt 4mal auf den August, 6mal auf den September und einmal auf den Oktober, und zwar fällt er fast ausschließlich auf denjenigen Monat, welcher dem Höhepunkte der Jahrestemperatur folgt. Ist derselbe im Juli, wie 1859. 1860 und 1861, so folgt die Akme im August; ist er im August, wie 1858, 1862, 1863, 1867 und 1868, so folgt sie im September.

Ausnahmen von dieser Regel bilden nur 1864, 1865 und 1866. Die Kurve von 1864 ist so niedrig, daß man gegen deren Beweiskraft Einspruch erheben kann. — 1865 liefert sogar, statt die Regel zu bekämpfen, eine Bestätigung derselben. Die Fieberkurve dieses Jahres erlitt nämlich nach einem starken Anlauf vom Juli zum August, welcher die Folge des Höhentemperaturstandes im Juli war, eine Knickung im September, als die Temperatur des August unter den Normalwert fiel; sie erhob sich jedoch im Oktober zu einer zweiten Kulmination, als die Temperatur des September um fast 3° R den Durchschnittsstand überschritt, so daß also die erste Kulmination der absoluten Temperaturakme im Juli und die zweite der relativen im September entspricht. — 1866 endlich bildet nicht eigentlich eine Ausnahme, da der Höhepunkt der Jahrestemperatur auf den Juni fällt, welcher . . . . wohl den Beginn einer Erhebung einzuleiten, niemals aber eine Kulmination für den Juli zu bewirken vermag. (WENZEL erklärte diese eigentümliche epidemiologische Erscheinung dadurch, daß er annahm, daß eine gewisse Vorwärmung des Bodens durch ein bestimmtes Temperaturmaß für die Ausbrütung der Malariakeime erforderlich schiene. In Wirklichkeit dürfte die eben angeführte paradoxe epidemiologische Erscheinung dadurch zu erklären sein, daß im Juni erst verhältnismäßig wenig Mücken bei uns vorhanden sind.) Wenn wir demnach die Temperatur des Juni fallen lassen und die nächst höhere Temperatur-Kulmination als gültig annehmen, welche im Juli eintritt, so erfolgt die Akme der Fieberkurven 1866 im August ganz regelmäßig.

Noch entschiedener stellt sich das Gesetz, daß die Temperaturhöhe des Vormonats maßgebend für die Fieberhöhe des folgenden ist, bei Untersuchung des Beginns der Sommererhebung — des Verlaufs derselben vom Juni zum Juli — heraus. Mit nie fehlender Regelmäßigkeit zeigt sich eine Erhebung der Fieberkurve vom Juni zum Juli in denjenigen Jahren (1858, 1859, 1861, 1866 und 1868), wo die Temperatur des Juni ihren Mittelwert (12, 22° R) überschreitet; eine Absenkung dagegen in denjenigen Jahren (1860, 1862, 1863, 1864, 1865, 1867 und 1869), wo die Temperatur des Juni unter jenen Mittelwert fällt oder ihn gerade nur erreicht. 1867 erfolgte sogar vom Juli zum August noch eine weitere Absenkung, da auch die Temperatur des Juli unter jenem Mittel geblieben war und die Steigung begann erst vom August zum September, nachdem der August das Mittel überschritten hatte. Es deutet**) somit alles mit Sicherheit darauf hin, daß die Aktion des genetischen Moments in demjenigen Monat, welcher den Krankheitserscheinungen vorhergeht, gesucht werden muß und das soeben aus den beiden Beobachtungsreihen gewonnene Resultat ist um so zuverlässiger, als der ansteigende Ast und die Spitze der Sommerfieberkurven ganz ausschließlich aus Neuerkrankungen bestehen, und somit ungetrübt und rein das Bild der Malariagenese gewähren."

*) WENZEL schrieb entsprechend den damaligen Anschauungen der Beschaffenheit des Bodens (Substrat) direkt einen ausschlaggebenden Einfluß zu und erklärte das Abnehmen der Malariamorbidität während der letzten 6 Jahre des Hafenbaues dadurch, daß die Erdarbeiten während dieser Zeit nicht mehr auf dem Außendeichsland, das außerordentlich morastig war, sondern auf etwas weniger feuchtem Boden mehr landeinwärts ausgeführt wurden. In Wirklichkeit wurde das auffallende Zurückgehen der Malariafieber während der letzten 6 Jahre des Hafenbaues hauptsächlich durch die energische Anwendung des Chinins bedingt.

**) Vom Verf. hervorgehoben.

Hauptzügen leicht verständlich geworden. Denn die Erscheinungen der Malariaepidemiologie lassen sich einerseits auf die Lebensgewohnheiten der Anophelinen, andererseits auf die Entwickelungsverhältnisse der Malariaparasiten zurückführen. Selbstverständlich kommen für die Erklärung der im folgenden besprochenen epidemiologischen Tatsachen nur Neuerkrankungen in Betracht. Denn die Rückfälle sind von den beiden eben angeführten Ursachen unabhängig.

Da nun die Malaria weder durch Luft, noch durch Wasser oder Erdboden, noch weniger aber durch Kontaktinfektion übertragen wird, so müssen für das Zustandekommen einer Ansteckung und das Entstehen einer Epidemie andere Vorbedingungen als bei den meisten anderen Infektionskrankheiten vorhanden sein.

Die zum Zustandekommen einer Ansteckung mit Malaria nötigen Vorbedingungen sind folgende:

a) Es muß eine Infektionsquelle vorhanden sein. Diese Infektionsquelle ist lediglich der malariakranke Mensch, in den tropischen Malariagegenden hauptsächlich der Eingeborene und namentlich seine Kinder. Haustiere oder wilde Tiere kommen als Infektionsquelle nicht in Betracht. Es müssen also malariakranke Menschen vorhanden sein.

b) Es müssen Anophelinen vorhanden sein, die die Malariaparasiten übertragen.

c) Es muß die nötige Temperatur vorhanden sein, damit sich die Malariaparasiten in den Anophelinen entwickeln können.

Fehlt also der malariakranke Mensch, oder fehlen die Anophelinen oder ist die nötige Temperatur für die Entwickelung der Malariaparasiten in den Anophelinen nicht vorhanden, so ist eine Ansteckung mit Malaria ausgeschlossen*).

Ausnahmefälle, die mit diesen fundamentalen Tatsachen nicht vereinbar scheinen, werden besonders erörtert werden. Zunächst sollen die oben angeführten epidemiologischen Tatsachen (Nr. 1—11) mit Hilfe der Malaria-Moskitolehre erklärt werden.

Ad 1) In hohen Breiten, wo wir, wie z. B. in Alaska, massenhaft Anophelinen haben, kann trotz der Einwanderung Malariakranker die Malaria nie festen Fuß fassen, weil die zur Entwickelung der Malariaparasiten in den Anophelinen nötige Temperatur fehlt.

Ad 2) Das regelmäßige, zum Teil epidemische Auftreten der Malaria in der sogenannten „schlechten“ Jahreszeit in den Tropen oder während der Sommer-Herbst-Monate in der gemäßigten Zone hat folgende Ursachen.

In den Malarialändern der gemäßigten Zone finden die Anophelinen die zur Weiterentwickelung der Malariaparasiten nötige Wärme nur im Hochsommer. Da durchschnittlich 20 Tage verlaufen müssen, bis bei Temperaturen von 12—20° C die beim Blutsaugen aufgenommenen Malariaparasiten in der Mücke infektionstüchtig geworden sind und die Inkubationszeit beim Menschen 10—14 Tage dauert, so haben wir den Anstieg der epidemiologischen Malariakurve

*) Ich sehe dabei von künstlicher Ueberimpfung von Malariablut ab, wie sie bei Experimenten oder unbeabsichtigt beim Impfen von Arm zu Arm zustande kommen kann.

Gang d. 5-täg. Temperaturmittel i. Jahre 1868.

Gang d. durchschnittlichen 5-täg. Temperaturmittel.

Gang der Malariaerkrankungen im Jahre 1868.

Fig. 49. Abhängigkeit des Ganges der epidemiologischen Malariafieberkurve von den 5-tägigen Temperaturmitteln. Nach WENZEL.

etwa 30—35 Tage nach dem Eintreten der nötigen Wärme zu erwarten. Je schneller die Wärme eintritt und je höher sie ist und je mehr Anophelinen vorhanden sind, desto plötzlicher und steiler wird die epidemiologische Malariakurve in die Höhe schnellen. Das ist nach den Beobachtungen R. Kochs z. B. in Mittelitalien der Fall. Dort bricht die alljährliche Malariaepidemie fast plötzlich gegen Ende Juni aus. In den Ländern der südlichen Mittelmeerküste beginnt sie schon Anfang Juni, während sie in Holland und Norddeutschland frühestens Mitte Juli, meist aber erst im August oder September einsetzt. Je nach den Wärmeverhältnissen werden sich kleine Verschiebungen einstellen.

Warum aber im Mittelmeergebiet im Frühjahr und Frühsommer die Tertiana, im Hochsommer die Tropica und im Herbst die Quartana vorherrscht, wissen wir noch nicht.

Nun findet sich aber in den nördlichen Malarialändern noch ein kleiner Anstieg der epidemiologischen Malariakurve im April und Mai, und zwar wird dieser Anstieg nicht nur durch Rückfälle, sondern auch durch Neuerkrankungen*) hervorgerufen. Die Infektion der Anophelinen muß also einen Monat früher erfolgt sein, d. h. im März oder April, also zu einer Zeit, in der sie unmöglich die nötige Wärme zur Weiterentwickelung aufgenommener Malariaparasiten im Freien finden können. Wenngleich nun bei uns die Anophelinen manchmal schon an warmen Februartagen fliegen und stechen und sich an etwa vorhandenen Rückfällen infizieren können, so muß die Reifung der aufgenommenen Parasiten doch anders als zur Sommerszeit stattfinden. R. Koch**) hat uns auch hier die richtige Erklärung gegeben. Er sagt, wir schaffen uns ein künstliches Klima. In den nördlichen Kulturländern wird von den Bauern stark geheizt, und da sich in geheizten Räumen an den Zimmerdecken, einem Lieblingsaufenthalt der Anophelinen, und namentlich auch an den Alkovendecken Temperaturen von 20 und 30, ja von 40° C finden, wie Martini nachwies, so sind auch in dieser kühlen Jahreszeit in den nördlichen Ländern die nötigen Bedingungen für die Entwickelung der Malariaparasiten in den Anophelinen und damit die Möglichkeit einer Ansteckung mit Malaria gegeben. Zu einer Epidemie kommt es aber nicht, weil die Anzahl der Infektionsträger zu gering ist und weil die meisten von ihnen nach der Eiablage absterben***) oder bei ihrem ersten Ausflug sonstwie durch Nässe oder Kälte zugrunde gehen.

Schwieriger zu erklären sind die Schwankungen in den jährlichen Malariaepidemien resp. das gänzliche Ausfallen (vgl. Wenzels Kurven) derselben. Wenn die Sommerwärme mit großer Dürre zusammenfällt, und außerdem ein trockner Frühling vorangegangen ist, läßt sich das Ausfallen einer sommerlichen Malariaepidemie durch den Mangel an Brutplätzen für die Anophelinen und eine dadurch herbeigeführte erhebliche Verminderung der Infektionsträger erklären. Wenn aber eine Epidemie entsteht, obgleich der Sommer auffallend kühl und feucht ist, so ist für diese Erscheinung vor der Hand noch keine sichere Erklärung möglich. Schoo nimmt an, daß während des kühlen, ano-

*) Ganz bestimmt als Neuerkrankungen lassen sich Malariainfektionen erkennen, die um jene Zeit bei Kindern auftreten, die im Januar oder Februar geboren sind.

**) Diese Idee haben auch Czygan und Schoo ausgesprochen.

***) Es handelt sich zu dieser Zeit immer um Weibchen, die überwinterten.

phelesarmen Sommers 1902 in Holland die auffallend an Zahl zunehmenden Malariaerkrankungen dadurch bedingt waren, daß die Leute weit in den Sommer hinein stark heizten und daß die Anophelinen so Gelegenheit fanden, die aus Rezidiven aufgenommenen Malariaparasiten zu entwickeln. Umgekehrt kann aber auch in einem warmen und sonst normal verlaufenden Sommer die erwartete Epidemie ausfallen, wenn ein sehr strenger Winter und ein kühler trockener Frühling oder ein Frühling vorherging, in dem warme Tage von Nachtfrösten gefolgt waren. In diesem Falle werden die Anophelinenlarven derart durch die wiederholten Fröste reduziert sein, daß die Zahl der schließlich auskriechenden Anophelinen nicht genügt, um eine Epidemie hervorzurufen.

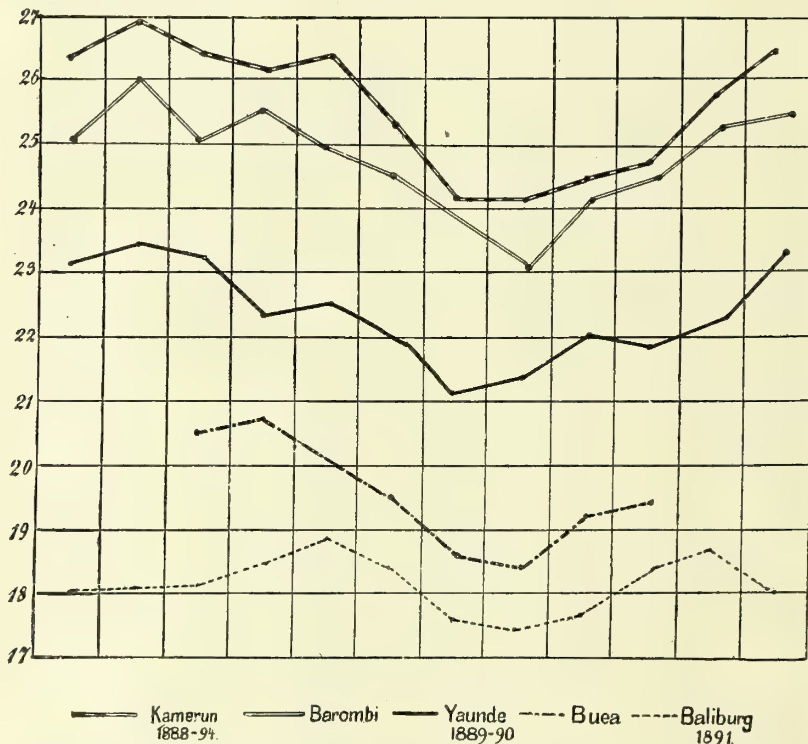


Fig. 50. Temperaturschwankungen im Laufe des Jahres im Kamerungebiet. Nach F. Plehn.

Weydemann macht darauf aufmerksam, daß in den nordwestdeutschen Marschen die Anzahl der Infektionsträger (Anophelinen) von dem Zustande der das Land durchziehenden Wassergräben (Schlöte) abhängig ist.

Ist der Sommer so trocken, daß die Schlöte (Wassergräben) austrocknen, so läßt man Seewasser hinein, in dem sich die Anophelinenlarven nicht entwickeln können. Es gibt also wenig Anophelinen und wenig Malaria, z. B. 1904 und 1905. Aber auch in sehr regenreichen Sommern tritt die Malaria nur schwach auf, denn dann herrscht in allen Schlöten eine starke Strömung, weil die Siele geöffnet sind. Durch den starken Strom werden die Schlöte gereinigt und die Ano-

phelinenlarven weggespült. Fällt eber wenig Regen, so daß die Siele geschlossen bleiben und das Wasser in den Schlöten stagniert, so entwickeln sich die Anophelinen in Mengen und es gibt viel Malaria, wie z. B. in den Sommern 1901 und 1902.

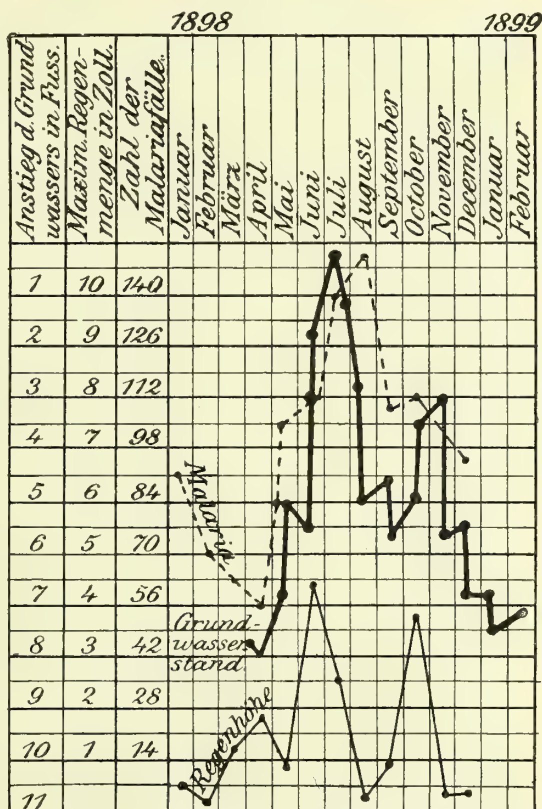


Fig. 51. Beziehungen zwischen Malariamorbidität, Grundwasserstand und Regenhöhe in Lagos. Nach Strachan.

Etwas anders liegen die Verhältnisse in den Tropen. Hier müßte man eigentlich eine das ganze Jahr hindurch ziemlich gleichmäßige Verteilung der Malariakrankheiten erwarten. Denn es ist während des ganzen Jahres die nötige Wärme zur Entwickelung der Malariaparasiten für die Anophelinen vorhanden (Fig. 50). Gleichmäßige Verteilung der Malaria resp. ständiges Zugehen von Neuerkrankungen über das ganze Jahr hin findet sich aber nur an ganz vereinzelten tropischen Plätzen, z. B. in Bogadjim und Bongu (Deutsch - Neuguinea). Für gewöhnlich haben wir auch in den Tropen ein regelmäßiges Auf- und Absteigen der epidemiologischen Malariakurve. Auch hier ist die Malariamorbidität von den Jahreszeiten abhängig. Aber nicht der Wechsel zwischen Wärme und Kälte kommt in Betracht, sondern derjenige zwischen Feuchtigkeit und Trockenheit. Während der Regenzeit entstehen zahllose Tümpel, die den Anophelinen als Brutplätze dienen. Die Zahl der Infektionsträger und damit die Möglichkeit der Infektion wird ins Ungeheure gesteigert und die epidemiologische Malariakurve steigt steil an. In Gegenden, in denen wir nur eine Regenzeit und eine Trockenheit haben, also in der Nähe der Wendekreise, ist dieses plötzliche Ansteigen der epidemiologischen Malariakurve am deutlichsten ausgesprochen*), während in der Nähe des Aequators, wo wir zwei Regen- und zwei Trockenzeiten haben, die Uebergänge zwischen den einzelnen Jahresabschnitten nicht so schroff sind. Dort richtet sich die Malariamorbidität im allgemeinen nach der Regenmenge des vorhergehenden Monats und somit unter Umständen auch nach dem Grundwasserstand.

*) Ausgedehnte Reiskulturen, wenn sie als Anophelinenbrutplätze dienen, können eventuell lokal den Gang einer epidemiologischen Kurve beeinflussen.

Um zu beweisen, daß es tatsächlich der Mangel an geeigneten Brutplätzen ist, der die Anophelinen hindert, während der trockenen Jahreszeit in den Tropen ihre Eier abzulegen, machten Stephens & Christophers während der Trockenheit in Freetown folgenden Versuch. Sie legten eine Reihe von kleinen Wassertümpeln künstlich an. Die eine Hälfte blieb offen, die andere wurde durch Drahtgaze bedeckt. In den offenen Tümpeln fanden sich bereits nach wenigen Tagen Anopheleslarven. Aus diesem Versuch geht also hervor, daß auch in der Trockenzeit befruchtete Anophelesweibchen vorhanden waren, die ihre Eier nur wegen Wassermangels nicht ablegen konnten.

So schreibt Dempwolff: „Die lokale Verteilung der Malaria auf der Nordhälfte der Gazellehalbinsel richtet sich nach dem Vorhandensein von Anophelesbrutstätten. Diese Anophelesbrutstätten sind auch in dem für sie günstigen Terrain an die regenreiche NW.-Monsumzeit gebunden."

Anschaulich schildert Marchoux die Wirkung des Einsetzens der Regen in Senegambien. Bis Ende Juni gleicht das Land einer vegetationslosen Wüste. Plötzlich, in wenigen Tagen, verändert es sich und bedeckt sich für kurze Zeit mit einem grünen Teppich. Während der Trockenzeit ist das Land vollkommen gesund. Obgleich viele Europäer ansässig sind, sind die Hospitäler doch fast leer. Die ersten Regen bringen die ersten Kranken und während der folgenden 4 Monate sind die Hospitäler zu klein. Die Krankheit aber, die alle Welt befällt, ist die Malaria. Nur wenige entgehen ihr während dieser 4 Monate. Vom Dezember an aber begegnet man nur noch der chronischen Malaria.

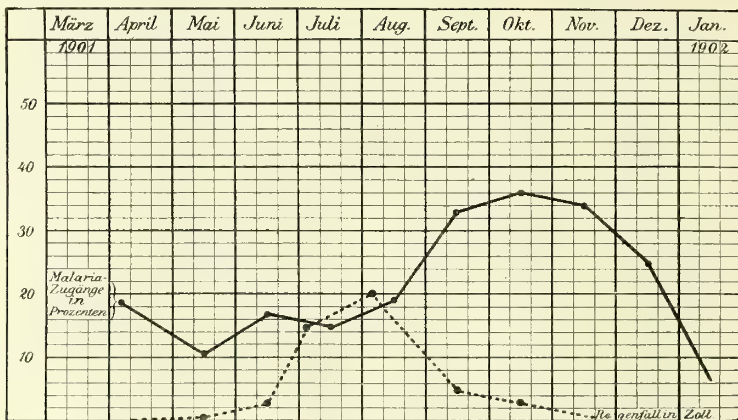


Fig. 52. Die epidemiologische Malariakurve und der Regenfall in Bathurst. (Nach Dutton.)

In Bathurst (Westafrika) 17° n. Br. beginnt die Trockenzeit Ende Oktober und endet Anfang Mai. Um diese Zeit setzt der Harmattan ein. Die Temperaturen schwanken innerhalb 24 Stunden zwischen 38° C und 16° C. Es fällt kein Regen. Die Regenzeit beginnt im Juni und ist im September zu Ende. Ihr Höhepunkt fällt auf Anfang August. Im April und Oktober fallen einzelne heftige Schauer. Die Temperatur schwankt während dieser Zeit zwischen 32 und 21° C. Von September bis Dezember sind unzählige Moskitos vorhanden. (11 Proz. von 63 Stück — meist Anopheles costalis und funestus — waren infiziert, Dutton.) Die epidemiologische Malariakurve steigt Mitte August an, hält sich im November auf der Höhe und fällt im Dezember steil ab. Im Januar hört die Malaria auf, Dutton.

Gefürchtet als ungesund ist von jeher die Uebergangszeit von der Regen- zur Trockenzeit gewesen (siehe die Kurve von Bathurst). Diese Zeit ist malariareicher als der Höhepunkt der Regenzeit. Denn während der Hauptregenzeit ist alles mehr oder weniger über-

schwemmt und die heftigen Regen waschen etwa vorhandene Tümpel immer wieder aus, so daß sich Anopheleslarven nicht so zahlreich wie später entwickeln können. Die Verhältnisse ändern sich aber, sobald die Regen nachlassen. Es bleiben da eine Menge von Tümpeln übrig, die zahlreiche Brutplätze für die Anophelinen abgeben. Da nun in den tropischen Niederungen die Anophelinen etwa 1—2 Wochen zu ihrer Entwickelung brauchen, so beginnen wenige Wochen nach dem Nachlassen der Regen diese Infektionsträger in Masse aufzutreten. Die Infektionsmöglichkeit ist damit ungeheuer vermehrt und etwa weitere 3 Wochen später (Entwickelung der Malariakeime in der Mücke 10—12 Tage, Inkubationszeit beim Menschen 10 bis 14 Tage). im ganzen also rund 4—5 Wochen nach Erreichen des höchsten Grundwasserstandes, also in der Uebergangszeit von der Regen- zur Trockenzeit, haben wir dann die größte Malariamorbidität.

Sehr anschaulich schildert Glen Liston das allmähliche Zunehmen und die Verteilung der Anophelinen in den Baracken des Ellichpur Cantonment (Ostindien, 21° n. Br.) nach dem Aufhören der starken Regen*) und die dadurch bedingte Zunahme der Malariaerkrankungen, sowie das allmähliche Seltnerwerden und schließliche fast vollständige Verschwinden der Anophelinen nach dem Austrocknen der während der Regenzeit gebildeten kleinen Wasseransammlungen, das in entsprechender Weise Hand in Hand mit einer Abnahme der Malaria einhergeht. Im Beginn der Regenzeit gibt es nur wenig Anophelesbrutplätze, sie nehmen aber nach dem Regen schnell an Zahl zu. Im Beginn der Trockenzeit sind sie am zahlreichsten. Die Malariamorbidität ist am höchsten vom September bis November (Maximum im Oktober). Mit zunehmender Trockenheit suchen die Anophelinen Schlupfwinkel auf und ziehen sich mit Vorliebe in die Hütten der Eingeborenen zurück**). Die Malariaerkrankungen nehmen erheblich ab und ihre Anzahl ist am niedrigsten beim erneuten Einsetzen der Regen.

Ueber die Ursachen der Entstehung von Malaria-Epidemien in den Tropen gibt Christophers (Malaria in the Punjab, Sc. Mem. Officers Med. Sanit. Dep. Governm. of India, Nr. 46, 1911), der die verheerende Malariaepidemie des Jahres 1908 in Punjab eingehend studiert hat, folgendes an: Malariaepidemien traten namentlich dann auf, wenn auf mehrere regenarme Jahre ein regenreiches folgte. Gegenden, die „überflutet" wurden, litten am meisten. Die Malaria verbreitete sich von bestimmten Zentren aus radiär ohne Berücksichtigung der Verkehrswege. Auch weist Ch. darauf hin, daß es notwendig ist, die Malariainfektion qualitativ zu studieren, wenn man die Entstehung einer Epidemie erklären will. Denn ein Malariaindex von 100 Proz. kann das eine Mal Leute mit wenig Parasiten und verhältnismäßig guter Gesundheit, das andere Mal schwer Infizierte betreffen. Auch muß man nicht nur die Menge der vorhandenen infizierten Mücken, sondern auch die Stärke der Infektion der Mücken berücksichtigen, weil eine stark infizierte Mücke mehr Keime übertragen kann als viele leicht infizierte Mücken. Die Stärke der Infektion einer Mücke hängt wieder von der Menge

*) Regenzeit von Juni bis Mitte Oktober.

**) Dempwolff fand allerdings in Neuguinea während der Trockenzeit keine Anophelinen in den Hütten der Eingeborenen, sondern nur während der Regenzeit.

der aufgenommenen Gameten ab. Alle diese Verhältnisse müßten noch genauer untersucht werden.

Wärme und Feuchtigkeit bestimmen also in irgendeiner Gegend die Extensität einer Malariaepidemie, nicht aber deren Schwere. Diese hängt von einem anderen Umstand ab. Es kommt nämlich darauf an, welche Art von Malariaparasiten in einer bestimmten Gegend überwiegen. In den wegen ihrer bösartigen Malariafieber berüchtigten Erdstrichen finden wir den Tropenfieberparasiten als den vorherrschenden. Das ist z. B. der Fall an der ganzen westafrikanischen Küste vom Senegal bis nach Mossamedes. Dort finden wir nach den Untersuchungen von Christophers & Stephens, Plehn, Ziemann und Wellman unter 100 Malariafiebern 95 Tropenfieber, während sich an der Sansibarküste, die auch als eine Fieberküste κατ' ἐξοχήν, wenn auch nicht als eine so schlimme wie die Kamerunküste, zu bezeichnen ist, nach R. Koch das Verhältnis des Tropenfiebers zu den intermittierenden Fiebern wie 7:1 stellt, für das weniger gefährliche Java nach Kiewiet de Jonge etwa 4:5.

Das Bindeglied zwischen den einzelnen alljährlich auftretenden Malariaepidemien ist, wie R. Koch nachgewiesen hat, der malariakranke Mensch. Durch den ganzen Winter hindurch und auch während des Frühjahrs treten in den Malarialändern der gemäßigten Zone bei einer Anzahl von Kranken Rückfälle ihrer Malariafieber auf. An diesen vereinzelten Rückfällen stecken sich im Vorfrühling die Anophelinenweibchen an, die überwintert haben. Denn sie müssen stechen, weil sie Blut brauchen, um ihre befruchteten Eier zur Entwickelung zu bringen. Da nun in den nördlichen Malarialändern in den Monaten Februar bis Mai noch reichlich geheizt wird, so finden die Anophelinen, die malariaparasitenhaltiges Blut gesogen haben, genügende Wärme, um die aufgenommenen Malariaparasiten weiter zu entwickeln. Da sie fernerhin vier- bis fünfmal Blut saugen, ehe sie ihre Eier ablegen, so werden sie bei ihrem wiederholten Stechen leicht Gesunde infizieren können. Da fernerhin die Anophelinen immer nur während der ersten beiden Tage nach dem Blutsaugen hohe Temperaturen brauchen, um die Weiterentwickelung der Malariaparasiten in Gang zu bringen und diese Weiterentwickelung dann selbst bei Temperaturen bis zu 9° C weiter vor sich geht, so ist immer nur ein kurzer Aufenthalt nach dem Blutsaugen in geheizten Räumen nötig, um die Anophelinen infektionsfähig zu machen. Die nötige Temperatur finden die Tiere aber stets an der Decke geheizter Zimmer, einem ihrer Lieblingssitze.

In den Tropen liegen die Verhältnisse entsprechend. Sobald nach der Trockenzeit die ersten Regen fallen und dadurch wieder die nötigen Brutplätze entstehen, fangen die Anophelinen, die sich bis dahin in den Hütten der Eingeborenen verborgen gehalten hatten, an zu fliegen und zu stechen. Chronisch Malariakranke*) finden sie stets — namentlich unter den eingeborenen Kindern —, die nötige Wärme für Weiterentwickelung der Malariaparasiten ist auch stets vorhanden, und damit ist die Möglichkeit für das weitere Verbreiten der Malaria gegeben.

---

*) Rückfälle werden in der sogenannten guten Jahreszeit in größerer Zahl namentlich in solchen Tropengegenden beobachtet, in denen zu der genannten Jahreszeit einsetzende kühle Winde Erkältungen hervorrufen, wie das z. B. beim Einsetzen des NO.-Monsuns in Ceylon und auf den Andamanen der Fall ist.

Indes vielleicht gibt es in tropischen Gegenden noch ein anderes Bindeglied zwischen den einzelnen jährlichen Malariaepidemien. Man hat an die Möglichkeit zu denken, daß überwinternde Anophelinen in ihren Speicheldrüsen Sichelkeime haben, daß diese Sichelkeime die Trockenzeit mit überdauern und beim Einsetzen der neuen Regenperiode auf den Menschen übertragen werden. Ich ziehe diese Möglichkeit deshalb lediglich für tropische Gegenden in Betracht, weil in den nördlichen Kulturländern angestellte Versuche ergeben haben, daß die Sichelkeime in dem dort vorwiegend vertretenen Anopheles maculipennis nicht überwintern. Es war schon R. Koch bei seinen Malariauntersuchungen in Italien aufgefallen, daß die im November gefangenen Anophelinen keine Sichelkeime enthielten. Schoo ist dann dieser Frage experimentell näher getreten. Er infizierte Anfang Oktober 1901 in Krommenie (Holland) zahlreiche Anopheles maculipennis mit Tertianparasiten. Aber schon Ende Oktober waren nur noch 1,8 Proz. infiziert und im April sowie Mai des folgenden Jahres waren weder am Magen noch in den Speicheldrüsen Malariakeime zu entdecken. Zu etwas anderen Resultaten kam Martirano. Er gibt an, daß die von ihm in der Umgebung Roms gefangenen Anophelinen bis Mitte März zu 1—5 Proz. malariainfiziert waren. Von da ab bis Ende Mai aber wurden keine infizierten mehr gefunden. Im Gegensatz hierzu berichten Stephens & Christophers aus Freetown, daß die dort während der Trockenzeit in den Negerhütten gefangenen Anophelinen in hohen Prozentsätzen (5—10 Proz.) malariainfiziert waren. Aber Bentley (Paludisme, January 1911, p. 43) gibt an, daß er in Bombay während der kühlen Jahreszeit, d. h. von November—Juni, nie eine malariainfizierte Mücke fand (301 Untersuchungen), wohl aber in der heißen und feuchten Zeit, d. h. vom Juli—November bei in Summa 1362 untersuchten Mücken, und zwar in 12,7 Proz. Zygoten und in 4,1 Proz. Sichelkeime. Es ist also möglich, daß die einzelnen Anophelinenspecies sich in bezug auf Erhaltung der Sichelkeime verschieden verhalten. Aber zu einer endgültigen Entscheidung dieser Frage sind weitere Untersuchungen nötig.

Schließlich könnte das Bindeglied zwischen den alljährlichen Malariaepidemien auf eine dritte Art hergestellt werden: durch Vererben der Sichelkeime von der Mücke auf ihre Nachkommen. Aber bis jetzt hat nur Schaudinn einmal in den Eierstöcken einer Anopheline Gebilde gefunden, die er für Malariasichelkeime ansprach. In den Eiern und in der jungen Mückengeneration selbst sind nie Malariakeime gefunden worden.

Einschleppen von Malariafiebern. Diese früher oft bezweifelte Tatsache ist in der letzten Zeit durch verschiedene Beispiele einwandfrei nachgewiesen worden.

Wir wissen jetzt, daß die Malaria entweder durch Einwandern malariakranker Menschen eingeschleppt werden kann — und das ist bei weitem der häufigere Vorgang — oder durch Einschleppen malariainfizierter Anophelinen. Im ersteren Falle wird eine Weiterverbreitung der Malaria nur stattfinden können, wenn sich in dem betreffenden Lande Anophelinen finden und die für die Weiterentwickelung der Malariaparasiten notwendige Temperatur vorhanden ist. Je zahlreicher die Anophelinen und je höher die herrschende Temperatur ist, um so ausgedehnter wird die sich entwickelnde

Malariaepidemie sein. Die Untersuchungen der letzten Jahre haben für diese bis in die jüngste Zeit oft angezweifelte Tatsache zahlreiche Beispiele geliefert. So konnte Mühlens beobachten, daß eine Frau, die gezwungen war, den Malariabezirk von Hohenkirchen (nordwestdeutsche Marsch) öfters des Abends zu passieren, an Malaria erkrankte. Zehn Tage später erkrankte ihr älterer Sohn, der diesen Hohenkirchener Bezirk nicht besucht hatte, 8 Tage später kurz hintereinander die vier jüngeren Kinder und endlich der Mann an Malaria. Keiner der Hausbewohner blieb gesund. Danach traten in allen sechs Häusern des kleinen Ortes, in dem die Frau wohnte, Malariaerkrankungen auf und da, wo angeblich seit langer Zeit keine einzige Fiebererkrankung aufgetreten war, lagen jetzt 40 Proz. der Bewohner an Malaria krank. Auch Schulkinder können die Malaria dadurch verschleppen, daß sie in der Schule von malariakranken Mitschülern angesteckt werden. So fand Mühlens in der Minsener Schule (nordwestdeutsche Marsch) 10 Proz. der auf der Schulbank sitzenden Kinder mit Tertianparasiten infiziert, ohne daß bei $^2/_3$ derselben in der letzten Zeit subjektive Krankheitserscheinungen bestanden hätten. „An der Decke des Schulzimmers saßen unzählige Anopheles, darunter vollgesogene."

Auch liegen Angaben von Craig und Mc Kibben vor, dahingehend, daß durch malariakranke, aus Kuba zurückkehrende Soldaten 1898 das Tropenfieber in die Umgegend von San Franzisko, New York und Worcester (Mass.) eingeschleppt wurde.

Ross nimmt an, daß die ehemals malariafreie Insel Mauritius, auf die erst 1864 die Malaria eingeschleppt wurde, nicht durch malariakranke Einwanderer infiziert wurde, denn diese kamen schon lange vor dem Auftreten der Malaria massenhaft auf die Insel, sondern durch Einschleppung der Pyretophorus costalis. Diese Anopheline, die in Ostafrika heimisch ist, wurde wahrscheinlich von den aus Madagaskar ankommenden Sklavenschiffen mitgebracht, und zwar vermutlich von einem und demselben Schiff zugleich nach Mauritius und Réunion. Denn, ausgenommen Réunion, fehlt diese Anopheline noch heutigen Tages auf den Mauritius benachbarten Inseln.

Nun darf aber nicht angenommen werden, daß jeder zuwandernde Malariakranke jedesmal, sobald die zu einer Verbreitung nötigen Bedingungen vorhanden sind, eine Malariaepidemie hervorrufen müßte. Damit eine Verbreitung der Malaria stattfinden kann, muß der betreffende zuwandernde Kranke

1. sowohl männliche als auch weibliche Gameten in seinem Blute haben. Männliche Gameten finden sich aber nur in der nötigen Anzahl im Blute, wenn Fieberanfälle dagewesen sind. Haben die letzten Fieberanfälle vor längerer Zeit stattgefunden, so gehen die männlichen Gameten im Blute zugrunde und nur die weiblichen bleiben übrig.

2. Die vorhandenen Anophelinen müssen die Malariaparasiten auch weiter entwickeln. In Gegenden, in denen wie z. B. in Kalkutta und Niederbengalen eine Anophelinenspecies vorherrscht, die wenig oder gar nicht zur Weiterentwickelung der Malariaparasiten geeignet ist, werden einwandernde Fieberkranke die Malariafieber nicht verbreiten. Denn nach den Untersuchungen von Stephens und Christophers sind dort die Kinder nur zu 0—7 Proz. mit Malaria infiziert, obgleich der Anopheles Rossi geradezu massenhaft vorkommt. Die Anzahl der infizierten Kinder steigt aber gegen den Himalaja zu. Denn dort gesellt sich zum Anopheles Rossi der Anopheles Christophersi, ein sehr gefährlicher Malariaüberträger, und mit seinem Vorwiegen steigt die Anzahl der Infizierten rasch von 12 Proz. auf 72 Proz.

3. Es muß ein und dieselbe Anopheline wiederholt malariaparasitenhaltiges Blut saugen, um mit Sicherheit infiziert zu werden. Das zeigen die Versuche, die Daniels in Britisch-Zentralafrika anstellte. Er ließ zunächst vier Anopheles funestus, gute Malariaüberträger, an einem Kranken saugen,

dessen Blut nur spärliche Halbmonde enthielt. Es wurde nur eine Anopheline infiziert. Später wiederholte er den Versuch an einem Kranken, der mehr Halbmonde aufwies, d. h. etwa 5—6 in jedem Präparat. Aber auch jetzt zeigten sich von den Anophelinen,

die 1 mal gesogen hatten, nur 26 Proz.	infiziert.
„ 2 „ „ „ „ 46 „	
„ 3 „ „ „ „ 26 „	
„ 4 „ „ „ „ 66,6 „	

Die Temperatur, bei welcher die Versuche angestellt wurden, war die denkbar günstigste. Sie schwankte zwischen 21—29° C.

Es ist aber nicht allein mehrmaliges Saugen nötig, um eine sichere Infektion der Anophelinen zu erzielen, sondern die Infektionsfähigkeit der Tiere hängt nach den Versuchen von Schoo auch von ihrer Nahrung ab. Anopheles maculipennis, also gute Malariaüberträger, die mit Früchten oder Zuckerwasser ernährt worden waren, entwickelten die Malariaparasiten nur in geringem Grade. Sobald die Tiere aber 4 Tage vor und 4 Tage nach dem Blutsaugen nur destilliertes Wasser enthielten, wurden sie fast alle infiziert.

Ob die Anophelinen, wie von einzelnen Forschern behauptet worden ist, befruchtet sein müssen, um die Malariaparasiten zur Entwickelung zu bringen, ist noch nicht sicher festgestellt. Jedenfalls entwickelt selbst dieselbe Anophelinenspecies die Malariaparasiten nicht unter allen Umständen in gleicher Weise. So gibt es nach den Untersuchungen von Grassi und Celli in Italien Gegenden, in denen trotz des Vorhandenseins des Anopheles maculipennis, eines guten Malariaüberträgers, und trotz fortwährenden Einwanderns von Malariakranken, sich die Malaria nie verbreitet hat. Ob diese eigentümliche epidemiologische Erscheinung irgendeiner besonderen Eigenschaft der dortigen Anophelinen (es ist von den obengenannten Forschern Immunität vermutet worden) oder einem andern Umstand ihre Entstehung verdankt, ist vor der Hand nicht zu sagen.

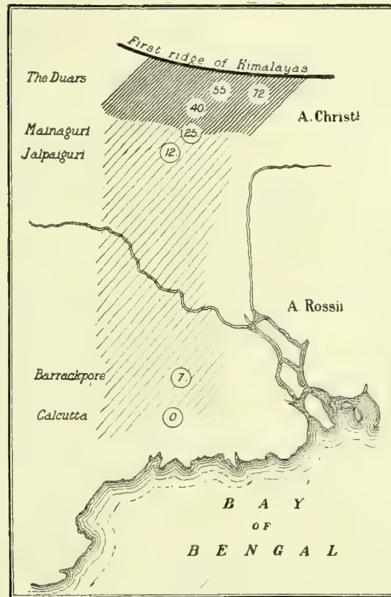


Fig. 53. Verteilung des Anopheles Rossi und des A. Christophersi in Bengalen und der Prozentsatz malariainfizierter Kinder daselbst. Nach Stephens und Christophers.

Es werden nun die übrigen, am Eingang dieses Kapitels zusammengestellten Tatsachen der Malariaepidemiologie zu erörtern sein.

Ad 3. Da, wo die Anophelinen zahlreiche und namentlich ständige Brutplätze finden, wie z. B. an feuchten Fluß- und Küstenniederungen, wird die Malaria besonders stark auftreten. Sie wird trotz Wärme und sonst günstiger Bedingungen aber überall da fehlen, wo Wasser, d. h. Brutplätze fehlen. Umgekehrt wird sie in sonst kahlen und trockenen Wüsten- und in Steppengegenden da auftreten können, wo sich Wasser, wenn auch noch so versteckt, findet. Wie nahe malariaverseuchte und malariafreie Plätze benachbart sein können, zeigt der Bericht Dempwolffs von der Gazelle-Halbinsel (Bismarckarchipel).

„Nicht am weitesten landeinwärts, nicht am höchsten über dem Meere, nicht an den luftigsten Küstenstreifen liegen die malariafreien Landschaften, sondern da, wo die höchste Ascheaufschüttung keine natürliche Frischwasser-

ansammlung zuläßt, wo sich minimaler Humus bildet und neben der dürrsten Steppenvegetation höchstens die der Meeresluft bedürftige Kokospalme gedeiht. Je dünner dann die Ascheschicht über dem undurchlässigen Grunde, je dichter der Baumwuchs auf der verwitternden Bodenschicht, je reichlicher und frischer auf dem Humus das stehende oder langsam fließende Wasser, desto häufiger die Anopheles, wenigstens zu bestimmter Jahreszeit, desto zahlreicher die Malaria zur bestimmten Saison. Oder ganz kurz: Die Quantität der Malariainfektion ist proportional dem Frischwasserreichtum der Gegend."

Das Auftreten der Malaria in dem trockenen Jerusalem erklärt sich dadurch, daß die Anophelinen dort in den Zisternen brüten (Cropper). In Fort Dauphin (Südostecke von Madagaskar), wo Sümpfe fehlen und Frischwasser selten ist, entwickeln sich die Anophelinen in den Regentonnen und verbreiten, wenn auch nur mäßig, die Malaria. Umgekehrt haben wir schwere Malaria in den Oasen der südalgerischen Sahara, weil dort in jeder noch so kleinen Wasseransammlungen die Anophelinen brüten, während die Wüste selbst infolge ihres Wassermangels frei von Malaria ist.

Ad 4. Dadurch, daß man sumpfige Strecken ganz unter Wasser setzt, kann man ein Abnehmen der Malaria erzielen, weil große Wasserflächen für die Anophelinen als Brutplätze nicht geeignet sind.

Ad 5. Die Malaria ist deshalb sehr viel mehr eine Krankheit des offenen Landes als der Städte, weil die Anophelinen auf dem Lande sehr viel mehr Brutplätze finden als in den Städten. In dem innersten Teil der Städte fehlen sie ihnen überhaupt und damit fehlt auch dort die Malaria. Ein gutes Beispiel für diese Tatsache ist von jeher die Stadt Rom gewesen.

Ad 6. In Malarialändern sind Erdarbeiten gewöhnlich von Malariaepidemien gefolgt. Bei Erdarbeiten entsteht stets eine größere oder kleinere Menge von Pfützen, die den Anophelinen als Brutplätze dienen. Da nun namentlich bei Erdarbeiten größeren Stils die Arbeiter meist in Baracken in nächster Nähe des Arbeitsplatzes wohnen und in Malarialändern unter diesen Arbeitern stets malariainfizierte sind, so ist unter solchen Verhältnissen erstens für eine massenhafte Entwickelung von Infektionsträgern und zweitens für einen innigen und weitausgedehnten Kontakt zwischen Infektionsträgern und Infizierten gesorgt. Die Folge ist das Auftreten einer Malariaepidemie.

Ad 7. Besatzungen von Schiffen, die vor Malariaküsten ankern, bleiben deshalb so lange, als sie nicht an Land gehen, von Malaria verschont, weil an Bord die Infektionsträger (Anophelinen) fehlen, vorausgesetzt, daß der Ankerplatz des Schiffes außerhalb der Flugweite der Anophelinen liegt. Wie weit aber ein Schiff im gegebenen Falle von einer Malariaküste verankert werden muß, damit seine Besatzung malariafrei bleibt, läßt sich im allgemeinen nicht bestimmen. Es kommen da lokale Verhältnisse in Betracht. Nach den weiter vorn gemachten Angaben über die Flugweite der Anophelinen kann angenommen werden, daß ein Schiff, das 1500 m von Land ab verankert ist, vor Mücken ganz sicher ist. Es fragt sich nur, ob diese Entfernung eingehalten werden muß, denn sie erschwert den Verkehr des Schiffes mit dem Land. Durchschnittlich wird eine Entfernung von 1 km genügen. Viel darf man allerdings nicht darunter gehen, denn Friedrichsen berichtet, daß auf einer Bark, die auf der Reede von Sansibar und 5—600 m von Land ab lag, vier Leute, die nie an Land gekommen waren, doch an Malaria erkrankten. Es setzte nämlich regelmäßig abends der schwache Landwind ein und der mag den Flug der

Mücken an Bord unterstützt haben: je leichter die Luftströmung, desto leichter der Mückentransport. Bei einigermaßen bedeutender Windstärke aber fliegen die Anophelinen nicht, sondern halten sich versteckt. Werden sie aber durch einen plötzlich aufspringenden stärkeren Wind während ihrer Flugzeit getroffen, so werden sie ins Wasser getrieben, ehe sie auf eine Entfernung von 500 m an Bord gelangen.

Ad. 8. Die Beobachtung, daß sich die Malaria oft an ganz bestimmte Häuser und Gehöfte heftet, daß Hausepidemien zustande kommen, erklärt sich ebenfalls aus dem Verhalten der Anophelinen. Da im Durchschnitt eine Anopheline von dem Platze, wo sie Blut gesogen hat, nur so weit fliegt, bis sie eine zur Eiablage passende Wasseransammlung findet, so wird sie sich auf die Dauer in oder in der Nähe von ganz bestimmten Häusern oder Häusergruppen aufhalten, sobald sich in der unmittelbaren Nähe die nötigen Pfützen, Wassergräben oder Wassertonnen und Tanks finden. Befindet sich nun an einem solchen Platze ein Malariakranker und findet eine Infektion der Anophelinen statt, so werden durch sie leicht die übrigen Hausbewohner infiziert werden, es wird zu einer Hausepidemie kommen. Je enger, dunkler und wärmer die Wohnräume sind und je größer die Anzahl der Anophelinen ist, um so zahlreicher werden die Erkrankungen an Malaria unter den Hausbewohnern sein. Schließlich kann von einer Hausepidemie aus die Malaria weiter verbreitet werden. Anschaulich schildert Schoo einen solchen Vorgang. Im Sommer 1900 wurden in der Nähe von Krommenie (Nordholland) Erdarbeiten ausgeführt: „In der unmittelbaren Nähe des Wohnplatzes eines Teiles der Polderjungens, die in einer alten, verlassenen Meierei ohne Türen und Fenster wohnten, befand sich ein von früheren Erdarbeiten gebliebenes flaches Becken, worin ich zahlreiche Anopheleslarven fand, ebenso in den Zisternen und einigen Regentonnen. Einer der Polderjungens hatte einen Malariarückfall. Genau 25 Tage später (vgl. Wenzel S. 244/245) wurden alle anderen sieben auch krank und 30 Tage danach auch Leute in der Umgebung. Die Polderjungens schliefen auf einer offenen Diele, die so voll Mücken war, daß, wie sie erzählten, die Schlafenden ganz damit besetzt waren. Beinahe alle dort gefangenen Anopheles hatten denn auch Sichelkeime in den Speicheldrüsen oder Cysten auf der Magenwand.“

Besonders wichtig ist die Tatsache der Malariahausepidemien in den Tropen. Dort ist die farbige Dienerschaft die Quelle für solche Hausepidemien und steckt die Europäer und namentlich deren Kinder an.

Ad 9. Die Ansteckung mit Malaria erfolgt unverhältnismäßig viel häufiger bei Nacht als bei Tage, weil die Anophelinen vorwiegend während der Nacht und der Dämmerung fiegen und stechen. Der Anopheles maculipennis tut das fast ganz ausschließlich. Die in den Tropen lebenden Anophelinen verhalten sich in dieser Beziehung etwas anders, wie wir sahen, und stechen unter Umständen zu allen Tageszeiten. Das wird vom Anopheles Lutzi berichtet. Aber auch Daniels und Ziemann haben Aehnliches von den Anophelinen Ostafrikas und Kameruns berichtet und nach Neiva sticht Cellia brasil. auf den Campos von Avanhandava im Nordwesten des brasilianischen Staates St. Paulo am hellen Tage bei Sonnenschein auf offenem Felde. Auch tritt diese Art in großen Schwärmen unmittelbar nach Aufhören oder

bei schwachem Fortdauern des Sonnenscheins auf. Indes es muß noch ausdrücklich bemerkt werden, daß die Ansteckung des Nachts nicht etwa im Freien, d. h. weitab von menschlichen Wohnungen, sondern in den meisten Fällen entweder direkt in den Schlafräumen oder in engen Straßen, jedenfalls in der Nähe menschlicher Wohnungen erfolgt. Gefährlich für die Ansteckung sind in den Tropen namentlich die Eingeborenenquartiere. Denn die Eingeborenen und namentlich deren Kinder sind die Hauptinfektionsquelle für die Anophelinen, und selbst in der trockenen Jahreszeit finden sich in den Hütten der Eingeborenen unter Umständen malariainfizierte Anophelinen (vgl. S. 253), während sie in den Europäerhäusern selbst während der schlechten Jahreszeit sehr viel seltener sind.

Ad 10. Die Malaria hört in einer gewissen Höhenlage*) (vgl. S. 218) auf, sobald dort die Anophelinen fehlen. Mit dem Aufhören der Malaria geht in den Tropen Hand in Hand eine ganz erhebliche Abnahme der Kindersterblichkeit. Da wo die Kindersterblichkeit trotz des Fehlens der Malaria weiter besteht, ist sie durch Darmerkrankungen bedingt, wie z. B. in dem hoch am Kilimandscharo gelegenen Moschi (STEUBER).

Ad 11. Der Grund des Freiseins verschiedener Inseln von Malaria liegt entweder im Fehlen der Anophelinen, wie z. B. auf Tschole (Insel an der Südostseite von der großen, der Rufidschimündung vorgelagerten ostafrikanischen Insel Mafia), Samoa, den Tamiinseln (Kaiser-Wilhelmsland), den Siassiinseln (zwischen Neuguinea und dem Bismarckarchipel), der Insel Matupi und dem benachbarten Gebiete der Kraterhalbinsel (Gazellhalbinsel), den südlichen Koralleninseln Neulauenburgs (Bismarckarchipel), Neukaledonien, Gran Canaria, Rodriguez, Seychellen und Barbados, oder aber trotz Vorhandenseins von Anophelinen in dem Fehlen der Malariaparasiten, wie z. B. auf den Anachoreten und Hermitinseln, oder aber in dem Mangel beider Faktoren. Ein Beispiel für letzteren Fall sind die Samoainseln.

Ad 12. Inkubationszeit. Man hat zunächst die Inkubationszeit der Malaria durch Einspritzungen mit Malariablut festzustellen versucht. Obgleich diese Art der Infektion durchaus nicht den natürlichen Verhältnissen entsprach, so konnten doch die alten, aus der klinischen Beobachtung gewonnenen Zahlen im ganzen bestätigt werden. Die Quartana zeigte dabei die längste (durchschnittlich 18 Tage), die Tropica die kürzeste Inkubationszeit (durchschnittlich 3 Tage), die Tertiana 10 Tage. MANNABERG gab für die Quartana 13,4, für die Tertiana 11, für die Tropica 6,5 Tage.

Etwas anders stellen sich die Zahlen nach experimentellen Infektionen durch Anophelinenstiche, und zwar für Tertiana auf 14 bis 19 Tage, für Tropica auf 9—12 Tage. SCHÜFFNER fand in zwei Fällen von Tertiana nach Anophelinenstichen 15 Tage Inkubation und bei Tropica sogar 15 und 17 Tage, GRASSI 15—17 Tage bei

*) So beträgt z. B. der Milz-Index auf dem Jeypore-Plateau bei Kindern unter 15 Jahren in 1000 m Höhe nach PERRY (Paludisme, 1911, Nr. 3, p. 35) im Februar 75 Proz., der Prozentsatz der Kinder mit Malariaparasiten 61 Proz., und zwar vornehmlich solche mit Quartana. Quartana : Tertiana : Tropica = 5 : 2,5 : 1. In Jamaica hingegen fehlt die Malaria nach BOYCE (Ann. Trop. Med. Parasit., Vol. 4) schon in Höhen über 1000 Fuß, weil dort die Anophelinen fehlen.

Tertiana. Die Behauptungen aber, die von einer Inkubationszeit von wenigen Stunden oder 1 bis 2 Tagen sprechen, beruhen auf irrtümlichen Beobachtungen. Denn ganz abgesehen davon, daß sie aus früheren Zeiten stammen und nicht durch Blutuntersuchung gestützt sind, kann man schon aus der Dauer der Entwickelung der einzelnen Parasiten schließen, daß die letzterwähnten Angaben falsch sein müssen. Denn der einzige Parasit, der seine Entwickelung unter Umständen vielleicht in 24 Stunden vollendet, ist der Tropenfieberparasit. Da ferner zur Auslösung eines Fieberanfalls wiederholte Teilungen der Parasiten nötig sind, damit diejenige Menge von Parasiten erzeugt wird, die zur Auslösung eines Anfalls nötig ist, so kann der erste Fieberanfall frühestens nach einigen Tagen, aber niemals nach wenigen Stunden erfolgen.

Außerdem haben die zahlreichen Impfungen mit Malariablut nie eine Inkubationszeit von weniger als 5 Tagen ergeben. Eine einzige Ausnahme in dieser Beziehung machen die Versuche von Elting, der angibt, bereits 32 Stunden nach Einspritzung von 3 resp. 5 ccm Malariablut beim Impfling Malariaparasiten gefunden zu haben.

Ad 13. Vgl. S. 244 und 178.

Ad 14. Diese Tatsache wurde fast zu gleicher Zeit von Daniels, Stephens und Christophers in Afrika festgestellt (vgl. S. 244).

Fig. 54. Die zum Mafiaarchipel gehörige kleine malariafreie Insel Tschole an der ostafrikanischen Küste. Nach Baumann.

Ad 15. **Immunität.** Nachdem R. Koch die Immunität der erwachsenen Eingeborenen Deutsch-Neuguineas (Bogadjim-Dörfer) festgestellt und erklärt hatte, wurde diese Entdeckung R. Kochs in gewissem Sinne von den Mitgliedern der englischen Malariakommission in Westafrika bestätigt. Allerdings konnte eine so absolute Immunität der erwachsenen Eingeborenen wie in Deutsch-Neuguinea nicht gefunden werden. Aber auch andere Beobachter, wie Panse und Ollwig fanden, daß in Ostafrika die Kinder der Eingeborenen vom 1.—3. Jahre am stärksten infiziert waren (40—89 Proz.), die Halberwachsenen schon sehr viel geringer, 20—40 Proz., und die

Erwachsenen nur zu 7—15 Proz. Aehnliche Ergebnisse hatten die Untersuchungen auf Milzschwellung, obgleich die Milzschwellung allein in tropischen Gegenden nicht immer als ein Zeichen von Malariainfektion angesehen werden darf, seitdem wir wissen, daß in bestimmten Tropengegenden chronische Milzschwellungen auch durch die Leishman-Donovanschen Körperchen (Kala-Azar) hervorgerufen sein können.

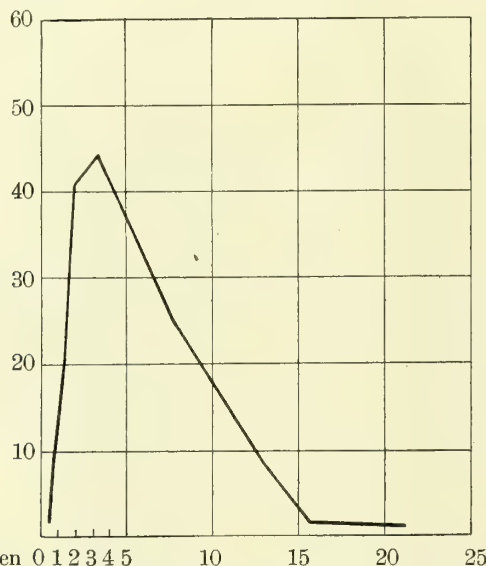


Fig. 55. Prozentsatz der Eingeborenen verschiedenen Alters mit vergrößerter Milz in Britisch Zentralafrika. Nach Daniels.

Der Umstand aber, daß in den meisten Tropengegenden die erwachsenen Eingeborenen nicht absolut immun gegen Malaria sind, führte sofort dazu, daß von verschiedenen Seiten eine Immunität der Eingeborenen gegen Malaria überhaupt in Abrede gestellt wurde, zumal auch in einem solchen Malarianest wie San Michele di Leme bei Rovigno die eingeborenen Kinder zwar zu 100 Proz., die Halberwachsenen aber noch zu 83 Proz. und die Erwachsenen, die den Ort nie verlassen hatten, noch zu 7,7 Proz. malariainfiziert von Schaudinn gefunden wurden.

Indes die Entdeckung R. Kochs, daß eine absolute Immunität gegen Malaria erworben werden kann, besteht, wie Dempwolff nachwies, durchaus zu Recht. Dempwolff fand zwar auf der Gazelle-Halbinsel (Bismarckarchipel) die Kinder zu 32 Proz., die Halberwachsenen zu 22 Proz. und die Erwachsenen zu 12 Proz. mit Malaria infiziert, er fand aber ebenso wie R. Koch die erwachsenen Eingeborenen der Astrolabebai (Bogadjim-Dörfer) und des Hüongolfes malariafrei.

Er konnte aber weiterhin feststellen, daß fünf Arbeiter, die teils von der Astrolobebai, teils vom Hüongolf stammten und dort ihre Malariaimmunität erworben hatten, 8—12 Monate nach ihrer Uebersiedelung nach dem Bismarckarchipel an frischer Tropenmalaria mit positivem Blutbefund erkrankten. Für diese eigentümliche Erfahrung hat er folgende Erklärung gegeben.

Da eine absolute Malariaimmunität nur unter dem ständigen Reiz der Neuinfektion resp. Reinfektion zustande kommt, so kann sie sich nur erhalten, wenn das betreffende Individuum ständig der Neu- oder Reinfektion ausgesetzt ist. Nur dieser ständige Reiz erhält die volle Immunität. In Gegenden also, in denen eine malariafreie resp. malariaarme Zeit mit einer ausgesprochenen Malariazeit abwechseln — wo also, um den Ausdruck Dempwolffs zu gebrauchen, eine **Saisonmalaria** herrscht — und der Reiz der Infektion nicht mehr, wie z. B. am Hüongolf und der Astrolabebai, ständig auf die Eingeborenen wirkt, kommt es schon nicht mehr bei allen Individuen zu einer vollständigen Immunität. Solche Individuen aber, die in einer ständig unter dem Einfluß der Malaria stehenden Gegend sich volle Immunität erworben haben, verlieren diese bereits dann, wenn sie sich längere Zeit in einer Gegend mit Saisonmalaria aufhalten.

In eine solche Gegend waren aber die obenerwähnten fünf, vom Hüongolf und der Astrolabebai stammenden Einwohner versetzt worden. Denn auf der Gazelle-Halbinsel dauert die malariaarme resp. malariafreie Zeit 8 Monate. Nach Ablauf dieser Zeit erkrankten die fünf Leute, die inzwischen ihre absolute Immunität infolge längeren Fehlens der Neu- bzw. Reinfektionen verloren hatten, während der nun folgenden Malariazeit leicht an Malaria.

Aber die Malariaimmunität hat noch eine andere bemerkenswerte Tatsache aufzuweisen. Wie R. Koch gezeigt hat, verleiht die Immunität gegen die eine Art der Malaria keinen Schutz gegen eine andere Malariaart, d. h. Immunität gegen Quartana schützt nicht gegen Tertiana und Tropica sowie umgekehrt. So fand R. Koch in der Südsee auf der Insel Merite (Frenchinseln) nur Quartana. Wurden Eingeborene dieser Inseln nach Neuguinea gebracht, wo Tropen- und Tertianfieber herrschen, so erkrankten sie ebenso wie die Europäer am Tropen- resp. Tertianfieber, weil sie nur gegen Quartana immunisiert waren.

Durch die Malaria-Moskito-Lehre werden die Beziehungen der Malariafieber zu Alter, Geschlecht, Beschäftigung und Rasse ohne weiteres verständlich, während früher alles in dem verschwommenen Begriff der Akklimatisation aufging. Auch der Begriff der Disposition kann in der bisherigen Weise nicht mehr angewandt werden. Denn ein Mensch ist zur Malaria ebenso prädisponiert wie der andere, wenn er mit infizierten Anophelinen in Berührung kommt, vorausgesetzt, daß er nicht eine natürliche oder erworbene Immunität gegen Malaria besitzt.

V. Einwände gegen die Malaria-Moskito-Lehre.

In der Malariaepidemiologie sind heute zwar die Haupttatsachen geklärt. trotzdem soll durchaus nicht geleugnet werden, daß es immer noch einzelne Erscheinungen in der Malariaepidemiologie gibt, die wir noch nicht befriedigend erklären können. So wissen wir z. B. immer noch nicht, warum das Tertianfieber im Mittelmeergebiet hauptsächlich im Frühjahr, das Tropenfieber im Sommer, die Quartana aber erst im Herbst auftritt. Kinoshita beobachtete Quartanfieber während der heißen Jahreszeit auf Formosa, spricht sich aber nicht

darüber aus, ob es Rückfälle oder Neuerkrankungen waren. Warum aber in bestimmten Strichen Toskanas oder im Jeypore-Küstenland stellenweise (Bimlipatam*), wo es reichlich Anophelinen (A. maculip.) gibt und wo ständig malariakranke Menschen zuwandern, die Malaria nicht in entsprechender Weise um sich greift resp. ganz fehlt, können wir auch noch nicht erklären. Ob in diesem Falle eine gewisse Immunität der Anophelinen jener Gegenden gegenüber den Malariaparasiten in Frage kommt, oder ob Nahrung und Entwickelungsmedium der Anophelinen in jenen Gegenden der Entwickelung der Malariaparasiten im Anopheles nicht günstig ist, läßt sich vorderhand noch nicht sagen.

Italienische Autoren (namentlich Celli), aber auch merkwürdigerweise Manson, der Vater der Malaria-Moskitotheorie, sind der Ansicht, daß Eigentümlichkeiten in der Malariaepidemiologie wie die oben geschilderten nur dadurch erklärt werden könnten, daß man noch eine andere Uebertragungsmöglichkeit der Malaria als diejenige durch die Anophelinen annehme. Auch A. Plehn hat sich dieser Meinung angeschlossen. Er weist darauf hin, daß z. B. in Kamerun zuzeiten die Anophelinen gänzlich fehlten — d. h. er konnte zu bestimmten Zeiten keine auffinden**) —, daß aber trotzdem in dieser Zeit Neuerkrankungen an Malaria aufträten, und daß schließlich nur 2,2 Proz. der aufgefundenen Anophelinen infiziert***) waren. Eine so geringe Anzahl infizierter Anophelinen könnte aber eine so hohe Malariamorbidität, wie sie in Kamerun herrschte, nicht allein erklären. Auch ließe die epidemiologische Malariakurve in Kamerun keine Abhängigkeit der Malariamorbidität von der Kurve der Anophelinenhäufigkeit erkennen.

Es ist notwendig, auf diese Ansichten näher einzugehen. Zunächst müssen wir zugeben, daß wir über die feineren Lebensgewohnheiten und Existenzbedingungen der Anophelinen noch durchaus nicht vollkommen unterrichtet sind. Werden wir erst einmal in dieser Hinsicht die nötigen Kenntnisse besitzen, so werden wir auch das nach der Jahreszeit verschiedene Auftreten der einzelnen Malariafieberarten und den Umstand erklären können, warum eine Anophelinenart, die für gewöhnlich die Malariaparasiten weiter entwickelt, es in bestimmten Gegenden zu bestimmten Zeiten auffallenderweise nicht tut und umgekehrt.

Eine gewisse Klärung schienen in dieser Beziehung die Arbeiten de Vogels und Kinoshitas zu bringen. In Bengalien wurde Anoph. Rossi als eine Anopheline festgestellt, die die Malariaparasiten nur in geringem Grade weiter entwickelt und daher in ihrem Verbreitungsgebiet (vgl. Karte auf S. 255) nur wenig Malaria erzeugt. de Vogel glaubt aber in Niederländisch-Indien gefunden zu haben, daß diese ursprünglich als verhältnismäßig harmlos angesehene Anopheline als

*) Perry, Malaria in the Jeypore hill tract and adjoining coast land. Paludisme, 1911, Nr. 3, p. 35.

**) Das Nichtauffinden von Anophelinen ist kein Beweis für ihr Fehlen. Wie schwierig selbst für geübte Untersucher das Auffinden der Anophelinen sein kann, zeigt folgende Bemerkung von Giles: „Der Boden eines Badezimmers, in dem kaum eine Mücke bei der gewöhnlichen Suchweise gefunden werden konnte, lag nach der Ausräucherung voll von toten Mücken, ein Umstand, der einen guten Begriff von der Art und Weise gibt, in welcher die Tiere sich verstecken.“

***) Es wurden nur Spiritusexemplare in Schnitten untersucht, bei denen das Auffinden der Parasiten viel schwieriger als im frischen Präparat ist.

Brackwasserbrüterin zur gefährlichen Malariaüberträgerin wird, während sie als Süßwasserbrüterin verhältnismäßig harmlos blieb. Dabei muß natürlich stillschweigend angenommen werden, daß die Bestimmung der in beiden genannten Gegenden gefundenen Anophelinen einwandfrei ist und daß einwandfrei experimentiert wurde. BENTLEY hat aber gegen die Deutung, die DE VOGEL den Ergebnissen seiner Versuche gegeben hat, berechtigte Bedenken erhoben (vgl. S. 232).

Wie vorsichtig man im Deuten derartiger Befunde sein muß, geht aus den Untersuchungen von CHRISTOPHERS (Paludisme, 1912, Nr. 4) in Port Blair (Andamanen) hervor. Er fand dort in den von Reisfeldern, Sumpf und Dschungel umgebenen Dörfern zum Teil einen Malariaindex von 25—50 Proz., zum Teil einen solchen von 0 Proz. Die malariainfizierten Dörfer lagen alle unmittelbar an der See, die malariafreien nur etwa $^1/_2$ englische Meile davon. In den Häusern der Seedörfer fand sich als Malariaüberträger Pseudomyzomyia Ludlowi, die in den Salzsümpfen der Küste brütete und der Myzomyia Rossi zum Verwechseln ähnlich ist. Diese Anopheline geht in die Häuser. In den Häusern der Walddörfer fanden sich aber nur spärliche Myzomyiae barbirostres. Diese Moskitos sind dort ausgesprochene Waldmoskitos, die zwar im Walde in Massen schwärmen und stechen, aber nur wenig in die Hütten gehen. Von zahlreichen untersuchten Exemplaren wurde nicht ein einziges malariainfiziert befunden.

Diese Beobachtungen zeigen also, daß die Verbreitung der Malaria hier anscheinend von den Lebensgewohnheiten der beiden Anophelinenarten abhängig ist. Diejenige Anophelinenart, die in die Häuser geht, verbreitet die Malaria, die vorwiegend im Walde lebende aber nicht. Ob die letztere überhaupt imstande ist die Malariaparasiten zu entwickeln, läßt sich nach den vorliegenden Beobachtungen nicht sagen. Ebenso wenig läßt sich aber entscheiden, ob die in den Salzsümpfen brütende Anopheline lediglich aus diesem Grunde zur gefährlichen Malariaüberträgerin wird oder ob sie lediglich ihre Lebensgewohnheit, sich in den Hütten der Eingeborenen aufzuhalten, dazu gemacht hat.

Weitere Untersuchungen in dieser Beziehung sind dringend notwendig, damit Klarheit in diese Verhältnisse kommt.

Auch die nachfolgenden Beobachtungen des verstorbenen KINOSHITA gebe ich mit Vorbehalt wieder.

Nach seinen Untersuchungen hängt nämlich in Formosa die Malariamorbidität eines Ortes von der Species der Anophelinen ab. Dort herrscht in den Bergen der A. listoni vor und mit ihm die Tropica. Denn A. listoni überträgt die Tropica. Da, wo der A. listoni fehlt, fehlt auch die Tropica. Die Tertiana auf Formosa wird aber durch den A. sinensis übertragen. Denn Verbreitung von A. sinensis und Tertiana decken sich. Diese Anopheline entwickelt aber auch Quartanparasiten. MÜHLENS schließt aus dem plötzlichen und unerklärlichen Aufflackern der Malaria an einzelnen Stellen der nordwestdeutschen Marschen, daß es noch ein „Etwas“ in der Malariaepidemiologie gibt, das wir noch nicht kennen. BERTARELLI schließt sich ihm auf Grund umfassenden Literaturstudiums an.

Aus diesem Grunde aber eine andere Uebertragungsweise der Malaria, als die bekannte, anzunehmen, halte ich nicht für richtig, da bisher nur beim Menschen und nie bei einem anderen Wirbeltiere Malariaparasiten nachgewiesen worden sind: die Malariaparasiten also nur zwischen Mensch und Mücke zirkulieren. Denn für die Behauptung: es gäbe in Indien und Afrika (wo, wird nicht gesagt) Gegenden, die „practically“ wegen der Malaria unbewohnbar wären, also eine Malaria ohne Menschen, ist uns MANSON bis jetzt den Beweis schuldig geblieben.

Wie wenig aber an der eben angeführten Behauptung ist, zeigen die Beobachtungen, die die Mitglieder der englischen Malaria-Expedition CHRISTOPHERS & STEPHENS in einem unbewohnten von Sümpfen und kleinen Flüssen durch-

zogenen Buschland im Hinterland von Freetown machten. Sie trafen dort mit europäischen Ingenieuren zusammen, die damit beschäftigt waren, über einen der kleinen Flüsse eine Eisenbahnbrücke zu bauen. Die Ingenieure litten alle an Malariafiebern und führten ihre Erkrankungen auf die Arbeiten an den sumpfigen Flußufern zurück. Denn ihr Wohnhaus befand sich auf einer Bodenerhebung im trockenen Buschland. Christophers & Stephens untersuchten zunächst die sumpfigen Flußufer auf das Vorhandensein von Anophelinen. Trotz aller Mühe gelang es ihnen nicht am Flußufer mehr als einzelne Anopheles-Exemplare zu fangen und diese beherbergten keine Malariaparasiten. Sie fanden aber mehr Anopheles in dem vom Flusse etwa 1 km entfernten und trocken gelegenen Wohnhaus der Europäer. Allerdings war auch hier die Anzahl der gefangenen Anophelinen nicht groß. Wohl aber fanden sich die Tiere nicht nur massenhaft in den nahegelegenen Hütten der eingeborenen Diener und Arbeiter, sondern die dort gefundenen Anophelinen waren auch noch zu 5—20 Proz. mit Malariaparasiten infiziert*).

Dieses Beispiel zeigt also schlagend, daß die Europäer nicht, wie sie entsprechend der landläufigen Ansicht glaubten, an den sumpfigen Flußufern im unbewohnten Buschland, sondern in ihrem trocken gelegenen Hause infiziert worden waren, und zwar durch Anophelinen, die aus den in unmittelbarer Nähe gelegenen Hütten der Eingeborenen stammten.

Ich muß nun noch mit einigen Worten auf die Versuche eingehen, mit Hilfe von epidemiologischen Malariakurven Schlüsse gegen die alleinige Uebertragungsmöglichkeit der Malaria durch die Stechmücken zu ziehen.

Vom rein logischen Standpunkte aus muß zunächst gefordert werden, daß epidemiologische Malariakurven, die für die Entscheidung der in Rede stehenden Frage brauchbar sein sollen, nur Neuerkrankungen und Reinfektionen zur Darstellung bringen dürfen, weil Rückfälle unabhängig von den Anophelinenstichen auftreten.

Da muß zunächst die Frage aufgeworfen werden: Läßt sich eine solche Kurve überhaupt in einwandfreier Weise konstruieren? Die Antwort lautet „Nein", denn wir haben in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gar keine Möglichkeit, Rückfälle von Neuerkrankungen oder Reinfektionen in einer Malariagegend mit Sicherheit zu scheiden. Wir können, da uns in dieser Beziehung die Blutuntersuchung im Stiche läßt, nur unter folgenden Umständen mit Sicherheit eine Neuerkrankung oder Reinfektion als solche erkennen:

1) Wenn ein Individuum, das aus einem malariafreien Lande zugereist ist, zum erstenmal erkrankt (Neuerkrankung).

2) Wenn ein Neugeborenes zum erstenmal erkrankt (Neuerkrankung).

3) Wenn ein bereits malariakrank Gewesener bei einer späteren Erkrankung eine andere Parasitenart im Blute hat als bei seiner ersten Erkrankung (Reinfektion).

Fälle derart sind aber so spärlich, daß es unmöglich ist, aus ihnen eine brauchbare Kurve herzustellen. Es würden da zu viel Zufälligkeiten zur Geltung kommen, die den Gang der Kurve beeinflußten.

Wenzel hat sich daher seinerzeit damit zu helfen gesucht, daß er jede Malariaerkrankung, die bei einem Individuum innerhalb des nächsten halben Jahres nach einer Ersterkrankung auftrat, als Rück-

*) Umgekehrt gibt Daniels an, daß er in einem Hause, in dem ein malariakranker Europäer wohnte, der zahlreiche Halbmonde in seinem Blute hatte, 101 Anophelinen untersuchte, ohne daß er einen einzigen infiziert gefunden hätte.

fall ansah. Brunner & Gosio haben diese Frist auf 1 Jahr und Celli auf 2 Jahre hinaufgerückt. Gewonnen ist damit nichts. Im Gegenteil, diese neue **willkürliche Annahme** verschiebt die natürlichen Verhältnisse viel mehr als die Wenzelsche Annahme. Dazu kommt, daß wir jetzt wissen, daß Malariarückfälle noch nach $2^1/_2$ und 3 Jahren auftreten können, daß in anderen Fällen die Malaria aber schon nach Jahresfrist ausheilen kann.

Epidemiologische Kurven, auf denen Neuerkrankungen und Rückfälle in dieser willkürlichen Weise getrennt sind, haben also gar keinen Wert, sie geben ein ganz falsches Bild der Verhältnisse und können nicht für oder gegen die Malaria-Moskitolehre verwertet werden.

Es fragt sich aber nun, ob eine epidemiologische Kurve, die tatsächlich nur einwandfrei nachgewiesene Neuerkrankungen enthält, unter Umständen brauchbar ist, denn solche Kurven sind in der Tat konstruiert worden. Einwandfrei nachgewiesene Neuerkrankungen sind aber, wie wir sehen, sehr spärlich. Es sind daher die während **mehrerer** Jahre einwandfrei festgestellten Neuerkrankungen zu **einer** epidemiologischen Kurve vereinigt worden, und diese Kurve ist dann mit der mittleren Niederschlags- und Anophelinenhäufigkeitskurve jener Jahre kombiniert worden. Bei einer solchen Konstruktion wird man natürlich die Beziehungen zwischen Malariamorbidität und Anophelinenhäufigkeit deshalb vermissen, weil der Zeitpunkt des Auftretens der Regen und der Anophelinen in den einzelnen Jahren recht erheblichen Schwankungen ausgesetzt ist und daher die Hauptmalariamorbidität in den einzelnen Jahren auf verschiedene Monate fallen kann (vgl. Wenzels Kurve S. 244/245). Befinden sich nun gar noch Prophylaktiker unter diesen spärlichen Neuerkrankten, so wird das Bild noch weiter unklar, weil diese Prophylaktiker infolge ihres Chinineinnehmens unter Umständen zu einer ganz anderen Zeit erkranken, als es ohne Prophylaxe geschehen sein würde.

Eine derartig konstruierte Kurve kann also, wenn sie eine Abhängigkeit der Malariamorbidität von der Anophelinenhäufigkeit vermissen läßt, nicht als Beweis gegen die Malaria-Moskitolehre angesehen werden.

Merkwürdigerweise aber lassen epidemiologische Malariakurven, in denen Neuerkrankungen und Rückfälle nicht voneinander getrennt sind, doch in bestimmten Teilen eine ganz deutliche Abhängigkeit von der Anophelinenhäufigkeit erkennen, wenn sie nur auf einem großen Zahlenmaterial beruhen. Auf Grund großer Zahlenreihen konstruierte epidemiologische Malariakurven, die Neuerkrankungen und Rückfälle nicht voneinander trennen, geben zur Zeit der größten Malariamorbidität ziemlich genau die durch Anophelinenstiche hergerufenen Erkrankungen wieder. Denn der Hauptanstieg einer epidemiologischen Jahreskurve wird nicht nur durch Neuerkrankungen allein, sondern durch Neuerkrankungen + **Reinfektionen** bedingt, welch letztere ebenfalls von Anophelinenstichen abhängig sind. Andererseits wissen wir, daß Malaria**rückfälle** vorwiegend zu ganz bestimmten Jahreszeiten auftreten: in den gemäßigten Klimaten im Frühjahr, in den Tropen beim Einsetzen kühler Winde, die Erkältungen bedingen, wie das z. B. beim Monsunwechsel der Fall ist. Die wenigen zur Hauptmalariazeit auftretenden Rückfälle kommen aber gegenüber den massenhaften Reinfektionen und Neuerkrankungen bei der Konstruktion der Kurven, sobald es sich eben um große Zahlenreihen handelt, nicht in Betracht.

Umgekehrt aber werden epidemiologische Kurven, die Neuerkrankungen und Rückfälle nicht voneinander scheiden, zu einer Zeit, in der überhaupt nur wenige Malariafälle, und zwar vorwiegend Rückfälle aufzutreten pflegen, wie z. B. in den gemäßigten Klimaten zur Winters- und Frühjahrszeit, in den Tropen während der Trockenzeit, kein richtiges Bild von der Uebertragungsweise der Malaria geben können. Da wird eventuell der Eindruck hervorgerufen werden, als könnte es eine Malaria ohne Anophelinen geben, denn hier kommen alle die Zufälligkeiten, die bei einem großen Zahlenmaterial zur Zeit der jährlichen Hauptmorbidität nicht in Betracht kommen, zur Geltung und fälschen den Gang der Kurve.

Literatur.

Celli, A., Die Malaria in Italien im Jahre 1903. Arch. f. Hyg., Bd. 52, **1905**.
Craig, Ch. F., Latent and marked malaria fevers. Med. Rec., 15. II. **1902**.
Cropper, J., The malariae fevers of Jerusalem. Journ. Hyg., Oct. **1905**.
Czygan, Ueber einen ostpreußischen Malariaherd. Deutsche med. Wochenschrift, **1901**, S. 640.
Daniels, C. W., Rep. to the Malaria Com. Royal Soc. III, **1900** und Ser. V, **1901**, p. 32 u. 40.
Dempwolff, Bericht über eine Malariaexpedition nach Deutsch-Neu-Guinea. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 47.
Dutton, E., Rep. of the Malaria Exp. to the Gambia 1902. Liverpool School Trop. Med. Mem., X, **1903**.
Elting, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 36.
Friedrichsen, Der Gesundheitszustand in Zanzibar etc. Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 6, **1902**.
Glen Liston, W., The distrib. of Anoph. in the Ellichpur Cantonment. Indian med. gaz., **1901**, p. 624.
Gosio, B., Die Bekämpfung der Malaria in d. Maremma Toscana. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 43.
Grassi, Studien eines Zoologen über Malaria, Jena **1901**.
Kinoshita, Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 10, 627.
Mc Kibben, W. W., Malaria and mosquitoes of Worcester etc. Boston med. and surg. journ., 17. XII. **1903**.
Koch, R., 1. Bericht über die Tätigkeit der Malariaexpedition. Deutsche med. Wochenschr., **1899**, Nr. 37.
— 2. und 3. Bericht über die Tätigkeit der Malariaexped. Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 5, 17, 18.
— Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Malariaexped. Deutsche med. Wochenschr., **1900**, Nr. 49.
Mannaberg, Die Malariakrankheiten, **1899**.
Manson, P., Tropical diseases. London **1902**.
Marchoux, Le paludisme au Sénegal. Ann. Inst. Pasteur, **1897**.
Martini, E., Ueber die Entstehungen der Neuerkrankungen an Malaria während des Frühjahrs und Sommers unserer Breiten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 41, 147.
Martirano, F., Anoph. clav. Wirt eines Distomum. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 30, 849.
Mühlens, P., Beiträge zur Frage der gegenwärtigen Verbreitung der Malaria in Nordwest-Deutschland. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, S. 589.
— Ueber einheimische Malaria quartana. Deutsche med. Wochenschr., 20. X. **1910**.
Neiva, A., Beob. über die Biologie und Systematik der brasil. Anoph. und deren Beziehungen mit der Malaria. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, T. 1, fasc. 1, **1909**.
Ollwig, Bericht über die Tätigkeit der nach Afrika zur Bekämpfung der Malaria entsandten Expedition. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 45.
Panse, O., Die Malaria unter den Eingeborenen in Tanga. Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 6.
Plehn, F., Die Kamerunküste, **1898**.
Plehn, A., Ergebnisse der neuesten Forsch. über die Epidem. d. Malaria. Berl. klin. Wochenschr., **1903**, S. 745 und Arch. f. Hyg., Bd. 49.
Ross, Ronald, Rep. on the prevention of Malaria in Mauritius. London **1908**.

Schaudinn, F., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 19, 169, 1902.
— Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 21.
Schellong, Die Malariakrankheiten, 1890, S. 117.
Schoo, H. J. M., Malaria in Nordholland. Haarlem 1905.
Schüffner, Die Beziehungen der Malariaparasiten zu Mensch und Mücke an der Ostküste Sumatras. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 41, 1902.
Stephens & Christophers, Distrib. of Anoph. in Sierra Leone. Rep. to the Malaria Comm. Royal Soc., I. Ser., 1900.
— — The native as the prime agent in the Malaria-inf. of Europeans. Ebenda, II. Ser., 1900.
— — Note on Mal.-fever on railways under construct. Ebenda, Ser. III, 1900 und Ser. IV, 1902.
— — Ebenda, Ser. V und Ser. VI, 1902.
de Vogel, Myzomyia Rossii und Malaria. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskh., Bd. 65, 1910.
Wellmann, F. C., Journ. Trop. Med. Hyg., 15. II. 1904.
Wenzel, Die Marschfieber, 1871.
Weydemann, H., Die Malaria im nördlichen Jeverland. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 43, 80.
Ziemann, H., Ueber die Beziehungen d. Mosquitos zu d. Malariaparasiten in Kamerun. Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 25 und 2. Bericht über Malaria und Mosquitos an der westafr. Küste. Ebenda, Nr. 47/48.

VI. Pathogenese.

Melanämie und Blutarmut. Die allen Malariafiebern eigentümlichen Erscheinungen bestehen in der sogenannten Melanämie, der Blutarmut und den Fieberanfällen.

Die Erklärung der Melanämie, die schon 1854 eingehend von Frerichs beschrieben wurde und mit der sich auch Virchow beschäftigt hat, machte früher große Schwierigkeiten. Man glaubte, daß die schwarzen Pigmentkörnchen direkt durch den Zerfall der roten Blutkörperchen entständen. Die Entdeckung der Malariaparasiten durch Laveran hat die Entstehungsweise der Melanämie mit einem Male klargelegt und wir können jetzt ihre Entstehung direkt unter dem Mikroskop verfolgen. Wie wir gesehen haben, erscheinen die Jugendformen der Malariaparasiten in den roten Blutkörperchen

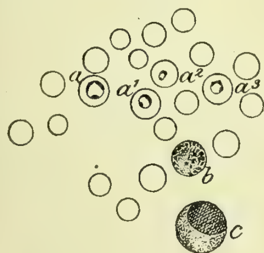


Fig. 56.



Fig. 57.

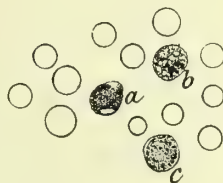


Fig. 58.

Fig. 56. Parasitenbefund bei einem einfachen Tertianfieber kurz nach Ablauf des Anfalls (schematisch). a—a^3 kleine Tertianringe (in ihrer Entwickelung verschieden weit vorgeschritten); b Makrogamet (freie Sphäre); c großer mononukleärer Leukocyt. (Vom Verf. gez.)

Fig. 57. Parasitenbefund bei einem einfachen Tertianfieber 24 Stunden nach dem Fieberanfall (schematisch). a—a^3 halb erwachsene Gameten, a^3 deutlich in der Entwickelung zurückgeblieben; b Makrogamet (freie Sphäre). (Vom Verf. gez.)

Fig. 58. Parasitenbefund bei einem einfachen Tertianfieber im Beginn des Anfalls (schematisch). a fast erwachsener Tertianparasit; b Teilungsform; c Makrogamet (freie Sphäre). (Vom Verf. gez.)

als kleine farblose Flecken. Mit ihrem Heranwachsen treten zunächst vereinzelte feine Pigmentstippchen (Melanin) in ihnen auf, die an Zahl und Größe langsam zunehmen, bis wir in den erwachsenen Parasiten einen kleinen Pigmentblock finden. Hand in Hand mit der Zunahme des Pigmentes geht ein langsames Aufgezehrtwerden der befallenen roten Blutkörperchen. Das läßt sich am besten bei der Entwickelung der Tertianparasiten beobachten, weil hier mit dem Heranwachsen des Parasiten ein Verblassen und Aufquellen des befallenen roten Blutkörperchens Hand in Hand geht, das die Zerstörungstätigkeit resp. Verdauungstätigkeit des Parasiten besonders gut erkennen läßt, während das bei den andern beiden Malariaparasitenarten nicht so deutlich der Fall ist. Allen drei Parasitenarten ist also eine allmähliche Bildung von Pigment gemein. Das Pigment entwickelt sich im Parasiten, ist ein Stoffwechselprodukt desselben und aus dem vom Parasiten aufgezehrten Hämoglobin des roten Blutkörperchens entstanden. Das bei der Teilung der Parasiten freigewordene Pigment wird von den weißen Blutkörperchen aufgenommen und im Knochenmark, sowie in Milz und Leber abgelagert.

Ebenso leicht wie wir jetzt das Zustandekommen der Melanämie erklären können, ebenso leicht erklärt sich das rasche Entstehen der auffallenden Blutarmut bei den Malariakranken. Es werden eben zahlreiche rote Blutkörperchen bei jeder Parasitenteilung zerstört und es werden immer sehr viel mehr auf einmal zerstört als auf einmal wieder ersetzt werden können. Denn nicht nur die infizierten Blutkörperchen gehen zugrunde, sondern auch eine Menge nicht infizierter roter Blutkörperchen. Türck fand als Höchstzahl 11 800 Malariaparasiten im Kubikmillimeter und Poech 9500. Es wurden aber im Fall Poech in 3 Tagen eine Million roter Blutkörperchen zerstört. Dazu kommt, daß die Anämie nicht nur eine Oligocythämie, sondern auch eine Oligochromämie ist.

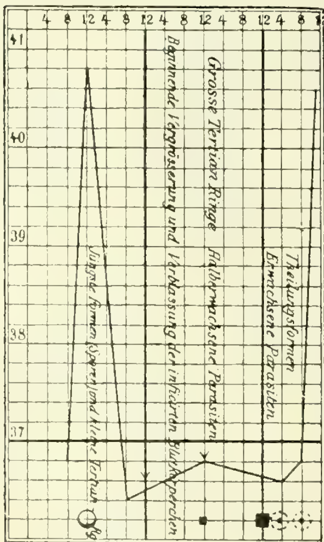


Fig. 59.
Verhältnis der Tertianparasiten zum Fieberverlauf (schematisch).

Verhältnis der Parasitenentwickelung zur Fieberkurve. Nicht ganz so einfach wie Melanämie und Blutarmut sind die Fieberanfälle zu erklären.

Derjenige, der uns über die Pathogenese der Malariafieber die erste Aufklärung gab, war **Golgi** (1885—86). Er erkannte, daß der Fieberverlauf bei den intermittierenden Fiebern in ganz bestimmter Weise von dem Entwickelungsgang der Malariaparasiten abhängig ist. Er zeigte ferner, daß wohl die Tertian- und Quartanfieber durch besondere Parasiten hervorgerufen werden, nicht aber die Quotidianfieber. In welchem Verhältnis die verschiedenen Entwickelungsstufen des Tropenfieberparasiten zum Fieberverlauf stehen, hat erst R. Koch (1898) gezeigt.

Untersucht man das Blut bei einem einfachen Tertianfieber (Tertiana simplex, Tertiana benigna simplex) kurz nach Ablauf des

Anfalls, so findet man kleine Tertianringe im Blute (vgl. Taf. I, Fig. 1), 24 Stunden nach dem Anfall halberwachsene Parasiten, als große Tertianringe oder als sogenannte amöboide (abenteuerlich gestaltete) Formen (vgl. Taf. I, Fig. 2 und 3), die in bereits mehr oder weniger stark vergrößerten und etwas blassen roten Blutkörperchen liegen. Nach weiteren 24 Stunden, also im Beginn des neuen Anfalls, und auch schon 1—2 Stunden vor dem Anfall, treten die Teilungsformen (vgl. Taf. I, Fig. 4—8) auf und mit ihnen oder unmittelbar nach ihrem ersten Erscheinen das Fieber, während der Infizierte so lange als die Parasiten heranwachsen, fieberfrei ist. Das Verhältnis der verschiedenen Parasitenformen zur Fieberkurve gibt die nebenstehende schematische Fiebertafel.

Es erscheinen also nach diesen Schema bei einem einfachen Tertianfieber zu ganz bestimmten Zeiten immer ganz bestimmte Entwickelungsstufen der Parasiten. Man sagt dann: es findet sich eine Parasitengeneration im Blute.

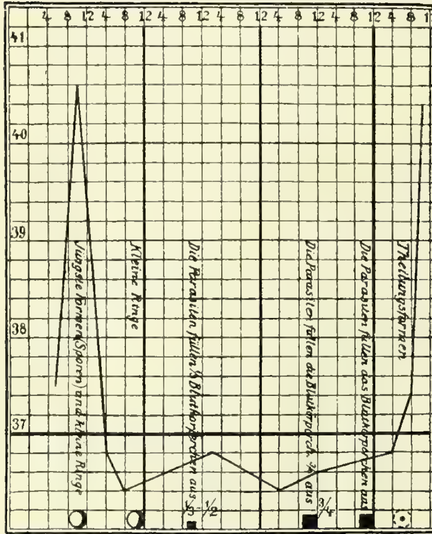
Indes darf man nicht glauben, daß im gegebenen Falle die Parasitenformen, die zu einer bestimmten Zeit zur Beobachtung kommen, immer gleich weit in ihrer Entwickelung vorgeschritten sind. Da die Teilung der Parasiten nicht zu gleicher Zeit erfolgt, sondern sich über einen Zeitraum von 4—8 Stunden hinziehen kann, so wird man unmittelbar nach dem Anfalle nicht nur kleinste Tertianringe, sondern auch hin und wieder eine verspätete Teilungsform finden. Am buntesten kann das Bild werden, wenn der Fieberanfall unmittelbar bevorsteht. Da findet man neben vollendeten Teilungsformen noch solche, die sich eben zur Teilung anschicken, andererseits aber auch bereits ganz vereinzelte kleinste Tertianringe, die von Parasiten stammen, die sich schon sehr früh geteilt haben. Besonders zu achten ist auf die Gameten, die ja, wenn erst ein Fieberanfall dagewesen ist, in einzelnen Exemplaren in allen Fieberstadien auftreten und die bei oberflächlicher Betrachtung leicht für erwachsene asexuale (agame), aktive Parasiten (Schizonten) gehalten werden können. Wird dieser Irrtum aber begangen, dann ist leicht der Schluß gezogen, die Lehre Golgis ist falsch. Der Beobachter glaubt dann bei einem einfachen Tertian- oder Quartanfieber Parasitenformen verschiedener Altersstufen — also verschiedene Generationen — nebeneinander zu finden. Um diesen Irrtum unmöglich zu machen, habe ich nicht nur die Gameten auf das eingehendste beschrieben, sondern auch eine Reihe Abbildungen dieser Formen gegeben. Wenn man also bei einem einfachen Tertian- oder Quartanfieber neben zahlreichen halberwachsenen verschiedene ganz erwachsene Parasitenformen findet, so unterziehe man diese letzteren stets einer genauen Untersuchung. Sie werden sich regelmäßig als Gameten entpuppen. Natürlich müssen sie dann bei Beurteilung der Frage: befinden sich ein oder zwei asexuale Parasitengenerationen im Blute, ausgeschieden werden. Denn sie gehören zur asexualen Entwickelungsreihe und haben mit dem Auslösen des Fieberanfalls nichts zu tun.

Entsprechend gestalten sich die Verhältnisse bei einem einfachen Quartanfieber (Quartana simplex).

Auch hier finden wir unmittelbar nach dem Ablauf des Anfalls kleine Ringe in den Blutkörperchen (vgl. Taf. I, Fig. 17). 24 Stunden nach dem Anfall treten die schmalen Quartanbänder auf (vgl. Taf. I, Fig. 18), die nach weiteren 24 Stunden doppelt und drei-

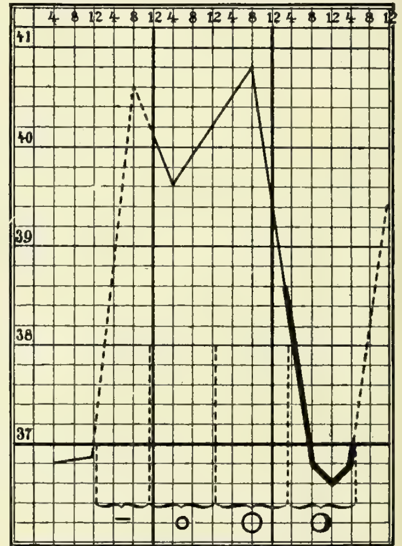
fach so breit geworden als anfangs sind und das Blutkörperchen fast ausfüllen. Schließlich nach 72 Stunden erscheinen die Teilungsformen und mit ihnen setzt auch hier der Fieberanfall ein. Während der Entwickelung der Parasiten bleibt der Kranke fieberfrei.

Wir beobachten also beim einfachen Quartanfieber in entsprechender Weise dieselben Erscheinungen wie beim einfachen Tertianfieber:



Figurenerklärung wie in Fig. 59.

Fig. 60.



O = kleiner Tropenring
O = mittlerer „
O = grosser „

Fig. 61.

Fig. 60. Verhältnis der verschiedenen Entwickelungsstadien des Quartanparasiten zum Fieberverlauf (schematisch).

Fig. 61. Verhältnis der verschiedenen Entwickelungsstadien des Tropenfieberparasiten zum Fieberverlauf (schematisch).

zu bestimmten Zeiten haben wir Parasiten von bestimmter Größe im Blute, d. h. es befindet sich eine Generation von Parasiten im Blute.

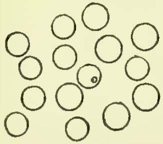
Bei einem Tropenfieber (Febris tropica, Tertiana maligna, Semi-tertian, Bidua, Aestivo-Autumnalfieber, Sommer-Herbst-Fieber) gestalten sich die Verhältnisse etwas anders.

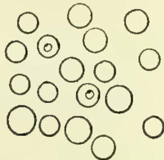
Zunächst müssen wir streng zwischen Neuerkrankungen und Rückfällen scheiden. Denn nur die ersteren sind in pathogenetischer Beziehung zu verwerten.

Beim Tropenfieber dauert der einzelne Fieberanfall 24—48 Stunden und hier finden wir im Fieberanstieg gar keine oder vielleicht einen oder zwei kleine Tropenringe*), auf der Fieberhöhe spärliche mittelgroße Tropenringe und erst im Fieberabfall treten die großen Tropenringe verhältnismäßig zahlreich auf. Auf Fig. 61 stellt der punktierte Teil der Kurve diejenige Zeit dar, während welcher für gewöhnlich im peripherischen Blut gar keine Parasiten ge-

*) Ich sage ausdrücklich kleiner resp. großer „Tropenring“, damit nicht etwa durch die einfache Bezeichnung „kleiner resp. großer Ring“ eine Verwechselung mit dem kleinen Tertianring bzw. Quartanring entsteht.

funden werden. Die Zeit, in welcher die Parasiten spärlich auftreten, ist durch eine schwachausgezogene Linie, diejenige Zeit, in welcher die Parasiten relativ häufig gefunden werden, durch eine stark ausgezogene Linie markiert. Auf der schematischen Fiebertafel sind keine Teilungsformen eingetragen, und das bedarf einer Erklärung.


Fig. 62.


Fig. 63.

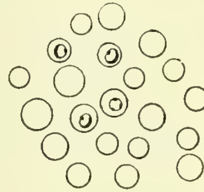

Fig. 64.

Fig. 62. Parasitenbefund bei einem einfachen Tropenfieber (N)*) im Fieberanstieg und im Beginn der Fieberhöhe (schematisch). Ein kleiner Tropenring. (Gez. vom Verf.)

Fig. 63. Parasitenbefund bei einem einfachen Tropenfieber (N) auf der Fieberhöhe (schematisch). Spärliche mittelgroße Tropenringe. (Gez. vom Verf.)

Fig. 64. Parasitenbefund bei einem einfachen Tropenfieber (N) im Fieberabfall und im Beginn der Apyrexie (schematisch). Verhältnismäßig zahlreiche große Tropenringe. (Gez. vom Verf.)

Teilungsfiguren kommen nämlich beim Tropenfieber so gut wie nie im peripherischen Blute zu Gesicht. Nur in einzelnen Fällen, in denen eine ungeheure starke Infektion besteht, werden sie in spärlicher Anzahl im peripherischen Blute beobachtet.

Die im peripherischen Blut fehlenden Teilungsformen sind schon frühzeitig von Marchiafava & Celli in den Haargefäßen innerer Organe, wie Milz, Gehirn und Knochenmark gefunden worden. Warum aber gerade diese Organe von den zur Teilung schreitenden Parasiten aufgesucht werden, ist nicht zu sagen. Wir wissen nur so viel, daß gegen Ende der fieberfreien Zeit die großen Tropenringe aus dem peripherischen Blute verschwinden, daß die Teilung der Parasiten innerhalb der genannten Organe vor sich geht und daß damit der langdauernde Anfall einsetzt.

Indes das Verhältnis des Wachstums des Tropenparasiten zur Fieberkurve und seine Entwickelung ist nicht so regelmäßig, wie es eben die kurze schematische Schilderung gegeben hat. Es kommen Abweichungen vor. Die Entwickelung des Tropenparasiten schwankt zwischen 24 und 48 Stunden. Warum das so ist, kann nicht angegeben werden. Denn alle Versuche für die verschiedenen Tropenfieber mit ihren verschieden lange dauernden Anfällen verschiedene Parasitenarten abzuspalten, haben sich bis jetzt keine allgemeine Anerkennung erringen können (vgl. S. 184).

Die Länge des Tropenfieberanfalls spricht dafür, daß die Teilung beim Tropenfieberparasiten sich über eine längere Zeit hinzieht, als dies bei den beiden großen Parasitenarten der Fall ist. Indes darf man nicht etwa annehmen, daß die Teilung in fortlaufender Kette sich über das ganze Fieberstadium erstreckte. Wenn das nämlich der Fall wäre, so müßten stets alle drei Arten von Tropenringen nebeneinander beobachtet werden. Dem ist aber nicht so. Wir finden

*) N = Neuerkrankung.

zwar im Einzelfalle die drei Ringarten in der schematisch gegebenen Reihenfolge niemals absolut rein vor, aber die Abweichungen, die in dieser Beziehung beobachtet werden, entsprechen denjenigen, die bei den beiden großen Parasitenarten beschrieben und erklärt wurden.

Der wichtigste biologische Vorgang während der Entwickelung einer Parasitengeneration ist die Teilung*). Denn, wie wir gesehen haben, tritt mit der Teilung der Fieberanfall auf und wir sind in diesem Falle berechtigt zu sagen: „post hoc ergo propter hoc.“ Daß es in der Tat die Teilung der Parasiten ist, die den Fieberanfall hervorruft, kann man am besten dadurch zeigen, daß man ein Medikament verabreicht, das zwar die Teilung der Malariaparasiten verhindert, aber die Parasiten sonst nicht besonders stark schädigt und nicht sofort aus dem peripherischen Blut vertreibt. Zu diesem Zweck eignet sich das Methylenblau am besten, und zwar läßt sich seine Wirkung wiederum am besten beim Quartanparasiten verfolgen. Gibt man nämlich bei einem einfachen Quartanfieber in der richtigen Weise Methylenblau, so hören die Fieberanfälle sofort auf. Trotzdem finden sich bei fortgesetztem Methylenblaugebrauch noch 4 Tage und länger nach dem Aufhören des Fiebers im Blute Quartanparasiten jeglicher Entwickelungsstufe vor, mit Ausnahme von Teilungsformen. Dieser Vorgang beweist also, daß allein die Teilung der Parasiten das Fieber hervorruft, daß die bloße Anwesenheit der Parasiten nicht dazu genügt, und daß ein Arzneimittel, das die Teilung der Parasiten verhindert, auch das Fieber beseitigt.

Soweit ließen sich die allgemeinen, bis jetzt besprochenen pathogenetischen Beziehungen der Parasiten leicht klarlegen. Die bisher gegebenen Erläuterungen genügen aber nicht für diejenigen Fälle, in denen das Malariafieber täglich Anfälle hervorruft. Denn einen Parasiten des Quotidianfiebers haben wir bis jetzt noch nicht kennen gelernt, und doch faßte man früher das Quotidianfieber als eine selbständige Fieberart auf. Aber auch für die Entstehungsweise dieser Fieber hat Golgi die richtige Erklärung gegeben. Er wies nach, daß Quotidianfieber nicht ein durch eine besondere Parasitenart hervorgerufenes Fieber, sondern entweder ein doppeltes Tertian- (Tertiana duplex sive duplicata) oder ein dreifaches Quartanfieber (Quartana triplicata) ist. Diesen Nachweis konnte er nur dadurch erbringen, daß er erkannt hatte, daß es einen ganz bestimmt charakterisierten Tertian- und Quartanparasiten gab, und daß der Fieberanfall bei diesen Fieberarten immer mit der Teilung der Parasiten zusammenfiel. Da er nun bei den Untersuchungen der Quotidianfieber immer nur Tertian- oder Quartanparasiten und täglich zur Stunde des Anfalls Teilungsformen fand, so erkannte er ganz richtig, daß bei einem durch Tertianparasiten hervorgerufenen Quotidianfieber immer zwei Parasitengenerationen, die in Abständen von 24 Stunden, bei einem durch Quartanparasiten hervorgerufenen Quotidianfieber aber drei

---

*) Schon 1869 führte le Diberder die Fieberanfälle auf die Eiablage von Tieren zurück. Er nahm an, daß die Malariafieber durch Tiere, die ins Blut eindrängen, hervorgerufen würden. Der Fieberfrost entstände infolge der Eiablage und die Apyrexie entspräche der Zeit zwischen je zwei Eiablagen. Auch nahm D. an, daß die hypothetischen Tiere das Hämoglobin absorbierten. (Zit. nach Colin.)

Generationen von Quartanparasiten, die ebenfalls in 24-stündigen Abständen zur Teilung kamen, im Blute vorhanden waren.

Diese Entdeckung Golgis bedeutete einen großen Fortschritt in der Pathogenese der Malariafieber und macht seinem Scharfsinn alle Ehre, denn auf den ersten Blick ist der mikroskopische Befund bei einem doppelten Tertianfieber (Tertiana duplicata sive duplex) und namentlich bei einem dreifachen Quartanfieber (Quartana triplicata) verwirrend, weil man alle Formen: Ringe, halberwachsene, erwachsene Parasiten und Teilungsformen nebeneinander finden kann, so daß jede Gesetzmäßigkeit zu fehlen scheint.

Wenn man aber den Befund graphisch darstellt und die einzelnen Parasitengenerationen in entsprechender Weise in die Fiebertafel einträgt, so findet man bald, daß Golgis Erklärung durchaus richtig ist und gut mit dem mikroskopischen Befund übereinstimmt. Man muß dabei natürlich immer im Auge behalten, daß die auf den entsprechenden Fiebertafeln gegebene Darstellung schematisch ist und daß im gegebenen Falle durch die nicht absolut gleiche Entwickelungsdauer sowohl der einzelnen Parasiten als auch der einzelnen Generationen kleine Unregelmäßigkeiten entstehen können.

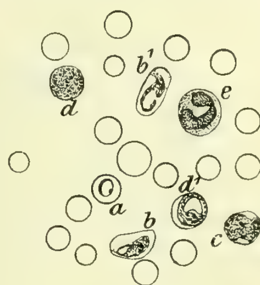


Fig. 65. Parasitenbefund bei einem doppelten Tertianfieber (schematisch). *a* kleiner Tertianring; *b*, b^1 halberwachsene Tertianparasiten; *c* fast erwachsener Tertianparasit; *d* Makrogamet (freie Sphäre); d^1 Mikrogametocyt (noch im roten Blutkörperchen liegend); *e* polynukleärer Leukocyt. (Gez. vom Verf.)

Das muß namentlich bei Beurteilung der umstehenden Fiebertafel berücksichtigt werden. Denn nach diesem Schema hätten wir bei einem doppelten Tertianfieber wohl halberwachsene Parasiten und Teilungsformen nebeneinander zu erwarten oder Ringe und erwachsene Parasiten, nicht aber im ersten Falle auch noch Ringe oder im letzteren Falle außerdem noch halberwachsene Parasiten: und doch kommt das vor. Das hat, wie bereits gesagt, seinen Grund darin, daß die Entwickelung aller Parasiten nicht zu gleicher Zeit vollendet ist, sondern das einzelne Individuen früher, andere später als die Allgemeinheit zur Reife gelangen. Das läßt sich am besten an den Teilungsformen nachweisen. Man findet nämlich vereinzelte Teilungsformen schon 2—4 Stunden vor dem Fieberanfall, und andererseits auch noch 4 Stunden nach Beginn des Fieberanfalls, d. h. der Altersunterschied zwischen den einzelnen Parasiten derselben Generation kann bis zu 8 Stunden betragen. Da das bei der zweiten Generation auch der Fall sein kann und ein Altersunterschied von 12—16 Stunden auf das Wachstum eines Tertianparasiten einen deutlich feststellbaren Einfluß hat, so werden die vom Untersucher bei einem doppelten Tertianfieber gefundenen Parasitenformen mannigfaltiger sein, als sie das Schema gibt. Unter Umständen findet man eben alle Formen nebeneinander. Am buntesten gestaltet sich der mikroskopische Blutbefund, wenn die beiden vorhandenen Parasitengenerationen nicht in 24-stündigen, sondern, wie es auch vorkommt, in 30- oder 32-stündigen Abständen voneinander zur Reifung kommen,

d. h. wenn der eine Fieberanfall am Morgen des einen und der zweite Fieberanfall am Nachmittag des zweiten Tages auftritt. Dann findet man zu jeder Zeit alle Parasitenformen nebeneinander.

In entsprechender Weise gestalten sich die Verhältnisse bei einem doppelten oder dreifachen Quartanfieber.

Eine Quartana duplicata, d. h. ein Quartanfieber, bei dem sich nur zwei Generationen von Quartanparasiten im Blute finden, wird verhältnismäßig selten beobachtet. Die beiden Parasitengenerationen kommen auch hier für gewöhnlich in 24-stündigen Abständen hintereinander zur Reife (Teilung), so daß immer zwei Tage hintereinander ein Anfall erfolgt und nur immer der dritte Tag fieberfrei ist. Eine solche Quartana duplicata kann später in eine Quartana triplicata übergehen. Es ist also anzunehmen, daß in solchen Fällen von Anfang an drei Parasitengenerationen im Blute waren, daß aber die dritte so schwach an Individuen war, daß sie erst nach längerer Zeit einen Anfall hervorrufen konnte.

Konstruiert man sich eine Quartana duplicata und triplicata, wie das auf Fiebertafel 63 geschehen ist, schematisch und trägt die Entwickelungsstufen der einzelnen Generationen ein, so kann man sich leicht ein übersichtliches Bild von dem Zustandekommen solcher Fieber und dem dabei auftretenden Blutbefund machen.

Anteponieren der Tertianfieber. Anteponieren der Fieberanfälle wird nur bei den intermittierenden Fiebern beobachtet. Was die eigentliche Ursache dieser eigentümlichen Erscheinung ist, wissen wir noch nicht*), denn die Parasiten zeigen nicht etwa die Erscheinungen einer verfrühten Teilung. Wohl aber zeichnen sich die Schizonten bei den um 4 Stunden anteponierenden Tertianfiebern durch eine eigentümliche Zerrissenheit aus. Nach Ruge haben die folgende Eigentümlichkeiten.

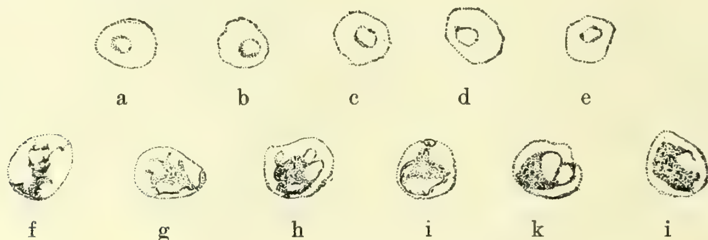


Fig. 66. a—e kleine Tertianringe bei 4 Stunden anteponierendem Tertianfieber. f—i halb- und dreiviertelerwachsene Tertianparasiten bei 4 Stunden anteponierendem Tertianfieber. k und l Gameten bei 4 Stunden anteponierendem Tertianfieber. (Gez. vom Verf.)

Die kleinen Ringe haben ein auffallend kleines Chromatinkorn, außerdem sind sie unscharf und zerrissen in ihren Begrenzungen. Sie sehen aus wie gequetscht und zerzaust. Die auffallendsten Veränderungen zeigen aber die halb- und dreiviertelerwachsenen Formen. Diese sind nicht nur sehr stark zerrissen, sondern senden auch fadenförmige, hirschgeweihähnlich verzweigte Ausläufer aus, die sich manchmal in Gestalt von Schlingen umbiegen. Die Teilung der Parasiten beginnt sehr oft schon, sobald der Parasit erst die Hälfte des roten Blutkörperchens ausfüllt. Daneben kommen aber ganz regelmäßig ausgebildete Teilungsformen vor.

---

*) Das gleiche gilt für das Postponieren der intermittierenden Fieber.

Nun mögen die eben geschilderten Veränderungen auf den ersten Blick nicht besonders charakteristisch erscheinen. Denn Formenbildungen, wie die eben geschilderten, kommen gelegentlich auch bei den nicht anteponierenden Fiebern vor. Da aber begegnet man ihnen nur ganz vereinzelt, während sie bei den anteponierenden Fiebern die bei weitem überwiegende Mehrzahl bilden. Und lediglich auf diesen letzteren Umstand kommt es an. Ich betone ausdrücklich, daß man die Diagnose „anteponierendes Tertianfieber" nur dann stellen darf, wenn der größte Teil der Schizonten die eben beschriebenen besonderen Formen zeigt. An den Gameten sind entsprechende Veränderungen nicht wahrzunehmen.

Während nun erwartet werden müßte, daß auch bei Tropenfieber-Neuerkrankungen ebenso wie bei den intermittierenden Fiebern häufig eine Infektion mit zwei Parasitengenerationen vorkäme und daß eine Tropica duplicata etwas Gewöhnliches wäre, ist dies nicht der Fall. Ruge wenigstens gibt an, daß er bei den zahlreichen einwandfreien Neuerkrankungen von Tropenfiebern — diese Fieber stammten alle

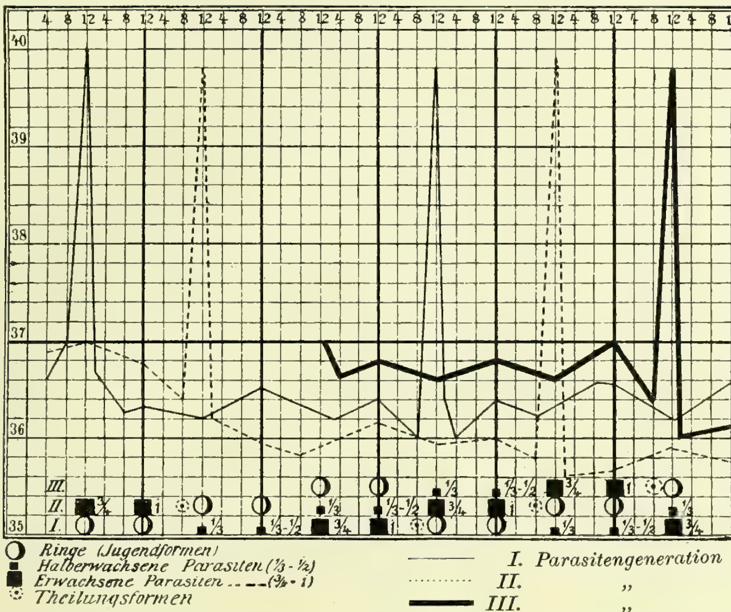


Fig. 67. Parasitenbefund bei einer Quartana duplicata und triplicata (schematisch).

von Bord und ließen sich daher immer als Neuerkrankungen feststellen — die er mikroskopisch zu untersuchen Gelegenheit hatte, niemals zwei Generationen von Tropenparasiten gleichzeitig im Blute fand: selbst dann nicht, wenn, was auch selten war, die Tropenparasiten bei den Neuerkrankungen zahlreich waren. Ziemann hingegen hat in jüngster Zeit derartige Beobachtungen bei Neuerkrankungen von Tropenfieber veröffentlicht. Er berichtet, daß in seinen Fällen die Fieberkurve nicht nur einer Continua oder Remittens glich, sondern daß er auch im Fingerblute „gleichzeitig alle Formen der Tropenparasiten, von den kleinsten Ringelchen bis zu den großen Siegelringen mit beginnender Pigmentierung" fand. F. Plehn hat Aehnliches berichtet.

Eben hatten wir gesehen, daß aus einer Quartana duplicata eine Quartana triplicata werden kann und haben den Vorgang mit Hilfe

der Golgischen Entdeckung leicht erklären können. Umgekehrt erklärt sich dank Golgis Untersuchung auch die Tatsache, daß aus einem Quotidianfieber ein Tertian- oder Quartanfieber werden kann. Im ersten Falle wird eine Generation der beiden vorhandenen Tertianparasitengenerationen steril, und im zweiten Falle zwei von den vorhandenen drei Quartanaparasitengenerationen. Diesen Vorgang beobachtet man oft, wenn schlecht genährte, malariakranke Individuen in gute Hospitalpflege kommen. Hiermit sind indes die Möglichkeiten in bezug auf Veränderlichkeit des Fiebertypus bei einem und demselben Kranken — vorausgesetzt, daß jede Neuinfektion ausgeschlossen ist — noch nicht erschöpft. Denn wir haben es in manchen Fällen nicht mit reinen Infektionen, sondern mit Mischinfektionen zu tun.

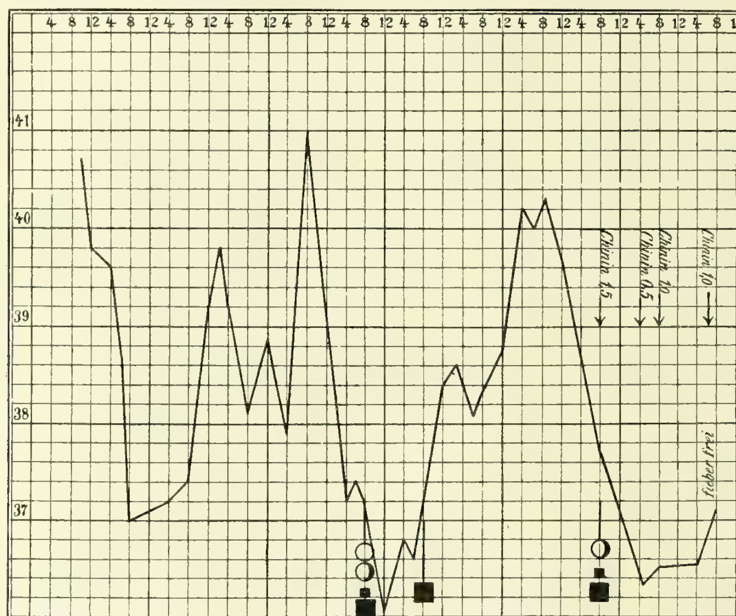


Fig. 68. Fieberkurve bei Mischinfektion (Tropenfieber- und Tertianparasit).

Am häufigsten beobachtet man **Mischinfektionen** von Tropen- mit Tertian- oder Quartanparasiten. Mischinfektionen zwischen Tertian- und Quartanparasiten und Mischinfektionen mit allen drei Parasitenarten sind ziemlich selten, aber doch wiederholt beobachtet (Cardamatis, Chatterje, Kiewiet de Jonge und Hope). Auch darf man sich nicht vorstellen, daß die verschiedenen Parasitenarten dauernd nebeneinander weiter bestehen. Es ist vielmehr die Regel, daß eine Parasitenart die andere verdrängt. Das hat experimentell zuerst di Mattei gezeigt. Er spritzte nämlich einem Kranken, der an einer Quartana litt, und bei dem nie andere als Quartanparasiten gefunden worden waren, Blut ein, das Tropenparasiten enthielt. Das Ergebnis der Impfung war, daß aus dem Blute des Impflings die Quartanparasiten und mit ihnen die Quartana verschwand, dafür aber an ihre Stelle 16 Tage später die Tropenparasiten und Tropenfieber oder,

wie es damals genannt wurde, unregelmäßiges Fieber trat. Die beiden Parasitenarten konnten also nicht nebeneinander bestehen, die eine verdrängte die andere, aus einem Quartanfieber wurde bei demselben Kranken ein Tropenfieber.

In einem zweiten Versuche spritzte er einem Kranken, der Halbmonde im Blute hatte, quartanparasitenhaltiges Blut ein. Die Halbmonde verschwanden allmählich und nach 14 Tagen trat eine typische Quartana auf. Solche Erscheinungen sind von PANSE auch bei natürlicher Infektion beobachtet worden.

Ein kleiner 6-jähriger Negerjunge, der an Tertiana duplex litt, wurde durch Chinin geheilt. Nach 2 Wochen erkrankte er wieder. Es zeigten sich jetzt aber Tropicaparasiten im Blute. Diesmal wurde kein Chinin gegeben. Vom 5. Tage ab erschienen ganz vereinzelte Tertianringe (in getüpfelten Blutkörperchen) und 2 Tage später ging der Tropicatypus der Temperatur in den der Tertiana duplex über, welcher weiterhin auch der Parasitenbefund entsprach: Tropicaringe wurden zum letztenmal am 9. Tage gesehen. Chinin brachte Heilung. Der Patient wurde aus den Augen verloren.

Ob nun immer die später eindringende Parasitenart die vorhandene verdrängt oder welche Verhältnisse den Sieg der einen Parasitenart über die andere herbeiführen, wissen wir noch nicht, da in dieser Beziehung noch keine weiteren Versuche angestellt worden sind. Tatsache ist jedenfalls, daß man nicht gar zu selten bei Leuten, die lange in Gegenden gelebt haben, in denen alle drei Fieberarten resp. Malariaparasitenarten zu Hause sind, neben Tertian- oder Quartanparasiten einzelne Halbmonde findet. Solche Befunde deutet man wohl am richtigsten folgendermaßen: ursprünglich hat eine Infektion mit Tropenparasiten stattgefunden und erst später, als die Tropenparasiten bereits bis auf die Halbmonde aus dem peripherischen Blute verschwunden waren, erfolgte die Infektion mit Tertian- resp. Quartanparasiten. Indes man findet auch, wie die nebenstehende Fiebertafel zeigt, den Tropen- und einen der großen Parasiten nebeneinander. In solchen Fällen muß allerdings die Mischinfektion zeitlich ziemlich naheliegend erfolgt sein. Bestimmte Veränderungen infolge Mischinfektion zeigen die Fieberkurven nicht. Zwar könnte man geneigt sein, bei der nebenstehenden Fiebertafel, in der hohen steilen Spitze (41°) eine auf die Tropenfieberkurve aufgesetzte Tertianakurve zu sehen, indes solche eigentümlich steile Spitzen kommen auch bei reinen Tropenfieberkurven (ohne Mischinfektion) vor. Ob im vorliegenden Falle aus dem Tropenfieber ein Tertianfieber geworden wäre oder nicht, läßt sich nicht sagen, weil Chinin gegeben worden ist.

Danach können also auch aus Tropenfiebern Tertian- oder Quartanfieber werden und umgekehrt. Ebenso wird es, theoretisch gedacht, möglich sein, daß aus einem Tertianfieber ein Quartanfieber und umgekehrt wird. So beobachtete DONOVAN bei einer Mischinfektion von Tropica + Tertiana + Quartana 19 Tage später ein Tertianarückfall und 36 Tage nach diesem einen zweiten, aber durch Quartana bedingten Rückfall.

Der Wechsel des Fiebertypus bei einem und demselben Kranken läßt sich also auch ungezwungen durch das Vorhandensein einer Mischinfektion erklären und man sollte eigentlich annehmen, daß gerade die Tatsache der einfachen Erklärungsmöglichkeit dieser Erscheinungen dazu beitragen müßte, die Ansicht, daß es drei Malariaparasiten gibt und nicht nur eine, als die richtige anzuerkennen.

Die Frage der Einheitlichkeit der Malariaparasiten. Indessen verschiedene Autoren, und zwar Laveran (S. 184) an ihrer Spitze, halten an der Einheitlichkeit der Malariaparasiten fest. Sie erklären die menschlichen Malariaparasiten für einheitlich, aber polymorph. Natürlich hat es für sie große Schwierigkeiten, die eben klargelegten Verhältnisse in befriedigender Weise zu erklären. So läßt z. B. Laveran (1907) die Tertian- und Quartanfieber durch schnellere oder kürzere Entwickelung seines einheitlichen aber polymorphen Parasiten entstehen. Diese Erklärung ist unbefriedigend. Denn es wäre sehr sonderbar, wenn ein Parasit, der eine unregelmäßige Entwickelungsdauer hat, immer regelmäßig zwischen einer 48- und 72-stündigen Entwickelungszeit schwanken sollte. Wenn ein Parasit wirklich eine unregelmäßige Entwickelungsdauer hat, wie es beim Tropenfieberparasiten der Fall ist, dann schwankt die Zeit, während welcher er reift, in ziemlich weiten Grenzen. Das drückt sich auch in der sehr verschiedenen Länge der Tropenfieberanfälle aus. Während die einzelnen Tertian- und Quartanfieber eine weitgehende Aehnlichkeit haben, und in bezug auf ihre Kurve fast immer einander gleichen, fehlt diese Gleichmäßigkeit beim Tropenfieber. Da ist fast jede Kurve von der nächsten nach Form und Ausdehnung verschieden.

Laveran führt für für die Unität der Malariaparasiten in seinem letzten großen Werk (1898 und 1907) folgende Gründe an:

1) Die Jugendformen der drei Malariaparasitenarten sind morphologisch nicht voneinander zu unterscheiden.

2) Die Halbmonde finden sich nicht nur bei allen Fieberarten, sondern auch mit amöboiden Parasitenformen (Jugendformen) zusammen und dann namentlich stets bei den Kachektischen. Um diese Erscheinungen zu erklären, müssen also die Pluralisten Mischinfektionen sehr häufig annehmen.

3) Man hat durch die Ueberimpfung von Malariablut nicht immer beim Geimpften denselben Fiebertypus erzeugen können, an dem der Stammimpfling litt. Wenn es bestimmte Malariaparasitenarten gäbe, so hätten die Fiebertypen immer die gleichen beim Geimpften und beim Stammimpfling sein müssen.

4) Man findet alle Parasitenformen in allen Ländern: Halbmonde z. B. auch in Deutschland, also muß der Malariaparasit einheitlich sein.

5) Man trifft aller Orten alle Fieberarten nebeneinander an. Man kann nicht sagen, an dieser Stelle kommt nur Tertiana, an jener nur Quartana *) vor. Also muß der Malariaparasit einheitlich sein.

6) Die pathologische Anatomie beweist die Einheitlichkeit der Malariafieber. Bei allen Malariafiebern findet man dieselben Erscheinungen: Milzschwellung und Melanämie.

7) Bei allen Fieberarten ist dieselbe Behandlung anwendbar, nämlich die Chinintherapie.

8) Der Fiebertypus kann sich ändern, selbst wenn eine Neuinfektion ausgeschlossen ist.

9) Selten fängt in heißen Ländern ein Fieber als Tertiana oder Quartana an, gewöhnlich als Quotidiana oder Continua und erst später verwandelt es sich in eine Tertiana oder Quartana.

*) Und doch ist das so oft örtlich scharf begrenzte Auftreten der Quartana schon Trousseau aufgefallen. (Clinique méd. de l'hôtel de Dieu, T. 3, 425. Zit. nach Colin).

10) Um das zu erklären, müssen die Pluralisten annehmen, daß zu gleicher Zeit sich verschiedene Parasitenarten im Kranken befinden, die abwechselnd zur Herrschaft gelangen.

Ich will LAVERANS Gründe, die die Einheitlichkeit des Malariaparasiten beweisen sollen, widerlegen.

Zunächst hat sich LAVERAN gar nicht auf die deutlichen morphologischen Unterschiede der drei Malariaparasitenarten eingelassen. Im übrigen ist zu bemerken:

Ad 1. Die Jugendformen der drei Malariaparasitenarten sind in der Tat nicht voneinander zu unterscheiden. Dafür unterscheiden sich aber die halberwachsenen und erwachsenen Formen um so deutlicher voneinander.

Ad 2. Das gleichzeitige Vorkommen von Halbmonden und Tertiana- bzw. Quartanaparasiten kann nur durch Mischinfektion erklärt werden. Das hat aber nichts Befremdliches an sich. Ja! Es können Individuen verschiedener Parasitenarten in einem Blutkörperchen zusammenliegen! Mischinfektionen parasitärer Art kennen wir schon lange. Ich erinnere nur an die Mischinfektion von Tuberkelbacillen mit Streptokokken oder Tetragenus oder an das Vorkommen von Mischinfektionen zwischen der Entamoeba histolytica und der E. coli. Das gleichzeitige Vorkommen von amöboiden Formen (corps amiboides) und Halbmonden braucht aber durchaus nicht auf Mischinfektion zu beruhen, wenn die amöboiden Formen Jugendformen des Tropenparasiten sind und es sich um einen Tropenfieberrückfall handelt.

Ad 3. Es ist wahr, man hat nicht immer durch Ueberimpfung von Malariablut beim Geimpften den Fiebertypus erzeugen können, an dem der Stammimpfling litt. Indes die Stammimpflinge waren nicht immer einwandfrei. Man hat bei den ersten Versuchen nicht immer darauf geachtet, ob die Impflinge nicht etwa schon früher einmal an einem Fiebertypus gelitten hatten, der von demjenigen, der zur Zeit der Abimpfung bestand, verschieden war und ob nicht von der ersten Erkrankung noch etwas zurückgeblieben war. Auch konnte Mischinfektion vorgelegen haben. Zu bemerken ist, daß bei keiner der von LAVERAN auf S. 131 (1898) u. f. seines Werkes angeführten Impfungen angegeben ist, ob die betreffenden Kranken, denen das Blut entnommen wurde, bereits früher einmal an einer anderen Fieberform gelitten hatten, als diejenige war, die zur Zeit der Blutüberimpfung bestand. Ein Fall macht eine Ausnahme. Da ist bemerkt, daß von einer Quartana „de première invasion“ (1907 S. 133) abgeimpft wurde. Es wurde beim Geimpften nach 12 Tagen eine Quartana mit gleichem Parasitenbefund wie beim Stammimpfling erzeugt. Zu dieser Tatsache bemerkt LAVERAN „. . . mais on peut se demander si, en examinant le malade lors d'une rechute, on n'aurait pas trouvé, comme chez le sujet qui fait l'objet de l'observation première, des corps en croissants“. Gewiß wäre das möglich gewesen, wenn inzwischen eine Neuinfektion mit Tropenfieber stattgefunden hätte. So ließ sich MANSON seinerzeit eine Anzahl von Anophelinen aus Italien schicken, die an Kranken gesogen hatten, die an Tertianfieber litten. Sein Sohn, der früher nie an Malaria gelitten und nie in Malariagegenden sich aufgehalten hatte, ließ sich von diesen Anophelinen stechen. Er erkrankte an einer Tertiana. Hier waren Stammimpfling und Geimpfter einwandfrei und daher erkrankte der Geimpfte an derselben Fieberart wie der Stammimpfling.

Ein ebenso unfreiwilliges wie beweisendes Experiment hat in dieser Beziehung Jancso gemacht, dem in der Klinik von Klausenburg durch einen unglücklichen Zufall 20 mit Tropica infizierte Anophelinen entwischten. Danach brach in der Klinik eine Tropenfieberendemie aus, die durch Blutuntersuchung als solche festgestellt wurde. Die entwichenen Anophelinen mußten aus folgenden Gründen die Erreger der Epidemie sein: 1) Die erst vor zwei Jahren bezogene Klinik war bis dahin stets malariafrei gewesen. 2) Es waren niemals vorher dort Anophelinen gefunden worden. 3) Seit Anfang November herrschte Frost, so daß die Anophelinen nicht von außen eingedrungen sein konnten. 4) Die Malariaerkrankungen traten 12—27 Tage nach dem Entwischen der Anophelinen auf und waren alles Tropenfieber. 5) Es wurden nur 5 Anophelinen in den Krankenräumen wieder gefangen, von diesen waren allerdings 3 infiziert.

Ad 4. Halbmonde sind allerdings auch in Deutschland bei Malariakranken gefunden worden, aber nur bei Leuten, die sich ihre Malariafieber in den Tropen oder Subtropen und nicht in Deutschland geholt hatten. Bei den in Deutschland selbst erworbenen Fiebern, die ausschließlich Tertian- oder Quartanfieber sind, sind niemals die dem Tropenparasiten eigentümlichen Halbmonde gefunden worden.

Ad 5. Es gibt allerdings Plätze, an denen nur eine bestimmte Fieberart vorkommt. Ich erinnere an die von R. Koch in der Südsee aufgefundenen Quartanainseln.

Ad 6. Die pathologische Anatomie genügt eben nicht, um die drei Parasitenarten voneinander zu scheiden. Ebensowenig wie sie durch ihre Befunde feststellen kann, ob eine ausgedehnte Eiterung und ihre Folgen durch Staphylo- oder Streptokokken entstanden ist.

Ad 7. Es ist durchaus nicht bei allen Fieberarten dieselbe Behandlungsweise anwendbar.

Ein Tropenfieber muß ganz anders als ein intermittierendes (Tertian- oder Quartan-) Fieber behandelt werden, sobald man mit großen Chinindosen arbeitet. Anders liegt die Sache, wenn man Nochts Methode anwendet. Im besonderen möchte ich aber auf die verschiedene Wirkungsweise des Methylenblaus den einzelnen Parasitenarten gegenüber hinweisen. Gegen Quartanparasiten wirkt das Methylenblau ebenso gut, eventuell sogar besser als Chinin. Auf Tropicaparasiten hingegen wirkt es so gut wie gar nicht. Salvarsan ist ein Specificum gegen Tertiana, versagt aber bei Tropica und Quartana.

Ad 8. Der Fiebertypus kann sich bei ein und demselben Individuum ändern, auch wenn eine Neuinfektion ausgeschlossen ist. Das kann geschehen, wenn eine Mischinfektion vorliegt.

Ad 9. Diese Befunde erklären sich zum Teil durch Mischinfektion, zum Teil durch die Golgische Lehre. Oft auch schieben sich bei einem Tropenfieber die einzelnen Anfälle so ineinander, daß das Bild der Remittens entsteht.

Endgültig ist die Annahme von der Einheitlichkeit des Malariaparasiten durch die Entdeckung von R. Koch widerlegt worden, daß das Ueberstehen einer Malariafieberart, z. B. einer Quartana, nicht gegen die anderen (Tropica und Tertiana) und umgekehrt immun macht. Wäre der Malariaparasit einheitlich aber polymorph, wie Laveran will, so müßte das Ueberstehen einer Malariafieberart auch gegen die anderen immunisieren.

Es lassen sich also die Einwände Laverans alle sehr gut widerlegen, ohne daß man zu Künsteleien zu greifen brauchte. Ja, unter

dem Festhalten der drei Parasitenarten entwickeln sich die Erklärungen von selber, während der Unitarier vieles nur gezwungen oder gar nicht erklären kann.

Die verschiedene Schwere der Malariaerkrankungen ist weniger von der Menge der im Blute vorhandenen Parasiten, als vielmehr von der Art der Parasiten abhängig. Das Tropenfieber ist immer das gefährliche und schwere, das intermittierende dagegen stets das leichte und ungefährliche Fieber.

Wir müssen also annehmen, daß das vom Tropenfieberparasiten gebildete Gift viel gefährlicher wirkt als dasjenige der beiden großen Parasitenarten, und daß es nicht die Menge der Malariaparasiten, sondern an erster Stelle die Art ist, die die größere oder geringere Schwere der Erkrankung bedingt.

Etwas anders stellen sich die Verhältnisse, wenn man Fieber derselben Art miteinander vergleicht. Oft sehen wir auch hier bei spärlichem Parasitenbefund hohes Fieber mit ausgesprochenem Allgemeinleiden; beim Vorhandensein von zahlreichen Parasiten hingegen wenig ausgesprochenes Allgemeinleiden und milden Fieberverlauf. Diejenigen Fälle aber, in denen die Parasitenzahl mit den klinischen Erscheinungen übereinstimmt, sind gewöhnlich solche, bei denen durch ein massenhaftes Auftreten der Parasiten in kurzer Zeit der Tod des Befallenen herbeigeführt wird. Solche Fälle kommen aber nur beim Tropenfieber vor. Es sind dann 70—80 Proz. der roten Blutkörperchen infiziert und die einzelnen Blutkörperchen selbst 3—5-fach. Bei den durch die großen Parasitenarten hervorgerufenen intermittierenden Fiebern wird etwas Derartiges nicht beobachtet.

Ein entsprechendes Verhältnis zwischen Parasitenanzahl und Schwere der Erkrankung findet man bei den intermittierenden Fiebern nur dann, wenn man solche Fälle, in denen nur eine Parasitengeneration im Blute vorhanden ist, mit solchen vergleicht, in denen mehrere Parasitengenerationen im Blute vorhanden sind. Wenn man also z. B. eine Quartana simplex mit einer Quartana triplex vergleicht, dann sieht man wohl, daß der von der Quartana triplex Befallene sehr viel mehr unter seiner Malaria infolge der täglich auftretenden Anfälle leidet als derjenige, der nur jeden vierten Tag einen Anfall hat. Aber selbst hier, wenn sich z. B. die Quartana triplex aus verschieden starken Anfällen zusammensetzt, entspricht durchaus nicht immer die höhere Anzahl der vorhandenen Parasiten dem schwereren Anfall. Es kann sich so verhalten, es ist aber durchaus nicht die Regel. Wir müssen also auch hier noch andere Ursachen zur Erklärung dieser Erscheinungen heranziehen, und wir werden sie wohl in einer größeren oder geringeren Empfänglichkeit des Individuums für das Malariaparasitengift suchen müssen. Nach Ruges Ansicht kann die größere oder geringere Schwere eines Fieberanfalls (vorausgesetzt natürlich, daß es sich um Vergleiche zwischen Fiebern derselben Art handelt) durch die Art der Reifung der Parasiten erklärt werden. Der genannte Autor machte nämlich die Beobachtung, daß alle diejenigen Tertianfieber, bei denen die Parasiten im Laufe von 2 oder 4 Stunden alle zur Reife kamen, mit schwereren Allgemeinerscheinungen verliefen als jene, bei denen die Parasiten im Laufe von 6—8 Stunden reiften. Die erstere Art der Fälle zeichnet sich klinisch durch auffallend

steil aufsteigende Kurven und kurze Fieberdauer aus, während im zweiten Falle die Kurven weit weniger steil ansteigen, die Anfälle aber länger dauern. Es ist also nicht die Länge des Anfalls — wie man vielleicht a priori annehmen könnte — ein Zeichen für die Schwere des Anfalls.

Auch die verschieden hohen Temperaturen, unter denen die Malariaparasiten in den Anophelinen zur Entwickelung kommen, können nicht von erheblichem Einfluß auf die Virulenz der Parasiten sein. Denn eine Tertiana in den Tropen bietet ebensowenig perniziöse Erscheinungen wie eine solche des gemäßigten Klimas. Umgekehrt verläuft eine Tropica, deren Parasiten bei 15—17° C sich entwickelt haben, genau so wie eine Tropica, deren Parasiten sich bei 30° C entwickelten. Infiziert man aber Leute mit Tropicaparasiten, die aus ein und derselben Quelle stammen, so verlaufen diese Erkrankungen bei den verschiedenen Individuen verschieden (Jancsó).

Komatöse, typhöse, choleriforme, dysenterische, kardialgische, pneumonische und nephritische Symptome sind von jeher bei Malariafiebern beschrieben und als eine Malariaerscheinung, zum Teil als perniziöse Symptome angesprochen worden. Später entstanden Zweifel, ob alle diese Symptome wirklich Malariaerscheinungen wären, oder ob sie als Komplikationen aufzufassen wären. Schon frühzeitig wurde von italienischen Autoren erkannt, daß das so häufig vorkommende Koma und andere Hirnerscheinungen durch eine Anhäufung von Malariaparasiten in den Gehirnkapillaren entsteht. Daß aber die schweren Gehirnerscheinungen, die wir allerdings fast nur beim Tropenfieber antreffen, unter Umständen so leicht zurückgehen können, liegt darin, daß es sich nicht um Verstopfung der Gehirnkapillaren durch Thromben, sondern eben nur durch Parasitenhaufen handelt, einer lebendigen Masse, die sich ohne Schwierigkeit wieder lösen kann. Allerdings scheint es auch Fälle zu geben, in denen eine Giftwirkung der Parasiten das Koma bedingt. Denn Ewing berichtet, daß bei einem Fall, der auf Chinin nicht reagierte und im Koma zugrunde ging, bei der Sektion in den Gehirnkapillaren keine Parasiten gefunden wurden, obgleich intra vitam im peripherischen Blute stets Halbmonde vorhanden gewesen waren.

Aber auch geistige Störungen: rasch vorübergehender Verfolgungswahn, und zwar sowohl bei Tropica (Ziemann) als auch bei Tertiana (Dansauer) sind beobachtet worden. Campbell Highet sah eine akute Manie bei mikroskopisch nachgewiesener Tertiana ausbrechen.

Wir haben aber nicht nur allgemeine Gehirnerscheinungen, die durch Anhäufung der Malariaparasiten in den Gehirnkapillaren hervorgerufen sind, sondern auch lokale Ausfallserscheinungen. So berichtet Mine über sechs Fälle von motorischer Aphasie bei Tropica, v. d. Borne über Trismus und Tetanie bei Tertiana, Marchiafava, Bastianelli & Bignami über bulbäre Symptome bei Tropica und Deutmann schließlich über eine linksseitige Hypoglossusparese, Dysarthrie und Ataxie des linken Armes bei einer vernachlässigten Tropica. Die Ataxie ging bei entsprechender Chinintherapie vollständig, die Hypoglossusparese und Dysarthrie nur zum Teil zurück. Nun ist zwar in keinem der genannten Fälle eine lokale Anhäufung von Malariaparasiten in den betreffenden Gehirnprovinzen pathologisch-anatomisch nachgewiesen worden, wir können aber aus dem Umstand, daß Malariaparasiten im Blute gefunden wurden und die lokalen Störungen unter Chinin schwanden, wohl mit Recht auf ihre Malarianatur schließen.

Die zugleich mit den Fieberanfällen auftretenden und mit dem Aufhören der Fieberanfälle wieder verschwindenden dysenterischen und choleraähnlichen Erscheinungen beruhen zum Teil auf Anhäufung von Parasiten in den Haargefäßen des Darmes. Für die choleraähnlichen Erscheinungen haben wir Sektionsbefunde (v. Eecke, Marchiafava & Bignami), für die dysenterischen Erscheinungen fehlen sie noch. Aber sowohl Ford als v. d. Borne und Fontoynont haben bei mikroskopisch festgestelltem Tropen- und Tertianfieber mit den Fieberanfällen einsetzende und mit dem Abklingen des Fieberanfalles wieder verschwindende dysenterische Stühle beobachtet. Da diese Malariadysenterie jeder antidysenterischen Behandlung trotzte und auf Chinin zurückging, so dürfen wir sie wohl als eine Malariaerscheinung auffassen, ob-

gleich keiner der Autoren nach Dysenterieerregern gesucht hat. Andererseits kommen aber Komplikationen von Malaria mit Cholera und Ruhr vor. Den mikroskopischen Nachweis für die letztere Komplikation hat CRAIG geliefert. Er wies Komplikationen von Tertian- und Tropenfieber mit Amöbenruhr nach.

Der von WOODWARD eingeführte Begriff der Typhomalaria hat sich aber nicht halten lassen. Nach den Untersuchungen von WILSON, LIEHM und GAVALAS handelt es sich um eine Komplikation von Malaria (und zwar sowohl von Tropenfieber als auch von Tertiana) und Typhus.

Andererseits fand EWING in einem Falle, bei dem schwere kardialgische Erscheinungen im Vordergrund des klinischen Bildes gestanden hatten, post mortem die Kapillaren des Herzmuskels mit Parasiten vollgestopft, während sie sonst in der Blutbahn selten waren. In entsprechender Weise waren bei einem Falle von hämorrhagischer Nephritis, der intra vitam als eine Komplikation von Typhus und hämorrhagischer Nephritis angesprochen worden war, die Nierenkapillaren durch Thromben infizierter roter Blutkörperchen und freier Parasiten verstopft. Ob aber wirklich eine Malariapneumonie, d. h. eine durch Anhäufung von Malariaparasiten in den Kapillaren der Lungen hervorgerufene Lungenentzündung vorkommt, ist zurzeit noch fraglich. MARCHOUX hat aus Senegambien, V. D. BORNE aus Java über auffallend häufige Bronchopneumonien und Bronchitiden beim Einsetzen mikroskopisch nachgewiesener Tropenfieber berichtet. MARCHOUX z. B. gibt an, daß Kranke derart gewöhnlich mit der Diagnose Bronchopneumonie ins Lazarett kamen, daß er Tropicaparasiten bei ihnen nachweisen konnte, und daß die Lungenerscheinungen auf Chinin zurückgingen. Allerdings hat keiner der beiden Autoren auf Pneumokokken untersucht. Das hat aber TSUZUKI getan, und nach ihm ist eine Komplikation zwischen Malaria und Pneumonie auf Formosa ziemlich häufig. Der Tod tritt manchmal infolge von Pneumokokkensepsis ein. Während es also nach den beiden ersten genannten Autoren den Anschein hat, als käme eine echte Malariapneumonie vor, sprechen die Untersuchungen TSUZUKIS für Komplikation zwischen Malaria und Pneumonie. Diese Frage muß also zunächst noch offen bleiben.

Ganz merkwürdige Erscheinungen werden von JACKSON und GROS berichtet. Angeblich mikroskopisch nachgewiesene Malaria verlief unter dem Bilde einer Perityphlitis, Pelveoperitonitis und Parametritis. Alle diese Erscheinungen gingen prompt auf Chinin zugleich mit dem Fieber zurück. Man müßte hier zunächst an einen Irrtum der Blutuntersuchung denken, wenn nicht auch FORD aus Manila über fünf unter dem Bilde einer Perityphlitis verlaufende Fälle berichtet hätte. Im ersten Falle operierte er sogar. Als er aber den Wurmfortsatz gesund fand und das Fieber nach der Operation weiter bestand, machte er eine Blutuntersuchung und fand Tropicaparasiten. Auf Chinin ging diese scheinbare Perityphlitis völlig zurück.

Rückfälle. Den Untersuchungen SCHAUDINNS verdanken wir die Erkenntnis der Pathogenese der Rückfälle bei den Tertianfiebern. Man wußte zwar schon lange, daß es ganz bestimmte Gelegenheitsursachen, wie Erkältung, intensive Sonnenbestrahlung, Durchnässung, Diätfehler usw. sind, die einen Rückfall auslösen können und daß die Quartana am meisten und zugleich zu den hartnäckigsten Rückfällen neigt, daß diese Neigung zu Rückfällen bei der Tertiana weniger und beim Tropenfieber am wenigsten ausgesprochen ist und auch, daß Rückfälle um so häufiger sind, je ungenügender die Behandlung war; wir wußten aber nicht, wie sich die Malariaparasiten dabei verhielten. Nach den Untersuchungen von SCHAUDINN haben die Makrogameten der Tertianparasiten die Fähigkeit, eine Parthogenesis*) einzugehen, während die Mikrogametocyten nach dem Aufhören der Anfälle mit der Zeit absterben. Der Makrogamet verwandelt sich

---

*) CRAIG lehnt die Parthogenesis der Makrogameten überhaupt ab, während NEEB glaubt, die Parthogenesis auch bei der Tropica beobachtet zu haben (vgl. S. 202, Fig. 10). Nach den von ihm gegebenen Figuren scheint es in der Tat, als ob er die Parthenogenesis der Tropicagameten vor sich gehabt hätte. BLÜME & METZ, sowie HILS & KARSEWEY hingegen konnten die Parthenogenesis der Tertianmakrogameten bestätigen.

unter vollständiger Abschnürung eines dem Zugrundegehen gewidmeten Teiles seines Kernes und Protoplasmas in einen Schizonten, dessen Abkömmlinge wieder Schizonten werden. Man muß sich jedoch hüten, die Erscheinungen, die bei diesem Vorgang auftreten, mit den Bildern zu verwechseln, die entstehen, wenn ein Blutkörperchen gleichzeitig von einem Schizonten und einem Makrogameten infiziert ist. In diesem Falle ist der Kern (Chromatin) des Makrogameten bis zuletzt gut erhalten, und neben dem sich teilenden Schizonten liegt der intakte Makrogamet. (Vgl. Taf. I, Fig. 71 und 72.)

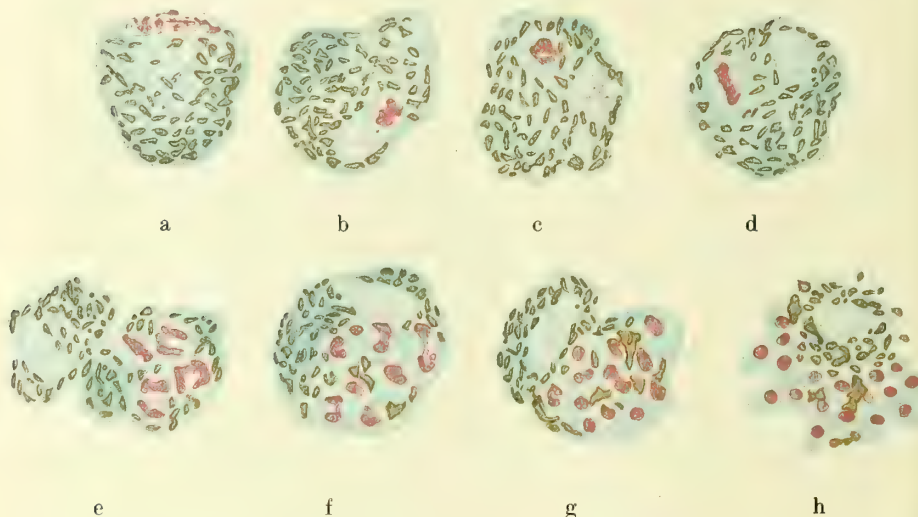


Fig. 69. Rückbildung und Schizogonie des Tertianmakrogameten 48 Stunden vor einem Rezidiv. Nach Schaudinn. Etwa 2250mal. a Makrogamet. b Differenzierung des Zellkerns in eine größere schwächer färbbare und eine kleinere stärker färbbare Partie. c Die stärker färbbare Partie wird abgetrennt und wird zum Teilungskern für die Schizogonie (d), während der blassere Kern schwillt, immer mehr abblaßt (c—h) und vielleicht mit einem beträchtlichen Teil des Plasmas zugrunde geht, ohne sich an der Schizogonie zu beteiligen.

Welcher Reiz im Körper selbst aber den Anstoß zu dieser Parthenogenesis gibt, wissen wir noch nicht. Kommt es doch auch vor, daß Rückfälle ohne nachweisbare Ursache auftreten.

Daß wir es bei den Malariafiebern mit echten Rückfällen und nicht mit Neuinfektionen zu tun haben, beweisen die Fälle, in denen die Rückfälle nach dem Verlassen von Malarialändern auf See oder in malariafreien Ländern auftreten, wo Neuansteckungen ausgeschlossen sind. Schwieriger ist die Frage: ob Rückfall oder Neuinfektion — in einem Malarialande zu beantworten. Auch können wir mit Sicherheit noch nicht angeben, bis zu welchem Zeitpunkt die Malariaparasiten Rückfälle hervorrufen können. Wenzel nahm seinerzeit an, daß jedes Fieber, das innerhalb eines halben Jahres nach einer Neuerkrankung auftrat, ein Rückfall wäre. Brunner setzte diese Zeit auf 1 Jahr hinauf. Manson nimmt 3 Jahre für Quartana, 2—3 Jahre für Tertiana und 2 Jahre für Tropica an. Doch konnte Ruge wiederholt bei Tropenfiebern, die aus Ostafrika stammten,

noch nach 3 Jahren Rückfälle beobachten, ohne daß Neuinfektionen hätten stattfinden können. Denn die Betreffenden hatten sich während der 3 Jahre in Deutschland aufgehalten. Mit Sicherheit kann man die Zeit, während welcher Rückfälle noch auftreten können, natürlich auch nur bei Leuten feststellen, die früher in Malarialändern malariainfiziert waren und dann jahrelang in malariafreien Ländern gelebt haben. Indes so leicht zu übersehende Verhältnisse trifft man in Malariaändern nicht an, und man hat daher nach sicheren Anhaltspunkten gesucht, um auch da noch, wo die betreffenden Individuen immer wieder Neuinfektionen ausgesetzt sind, einen Rückfall von einer Neuerkrankung unterscheiden zu können. Das ist bis jetzt aber noch nicht vollständig gelungen, denn die Blutuntersuchung, die man zu diesem Zwecke herangezogen hat, hat den gewünschten Aufschluß noch nicht gegeben, wenn sie uns auch in manchen Beziehungen weiter geholfen hat. Denn, wenn wir z. B. bei einem Manne, der früher einmal an einem Tropenfieber gelitten hat, später bei einem zweiten Fieberanfall Tertianparasiten finden, so wissen wir ganz genau, daß kein Rückfall, sondern eine Neuerkrankung vorliegt. Schwieriger aber ist diese Frage — ob Rückfall oder Neuerkrankung — zu entscheiden, wenn man bei der zweiten Erkrankung dieselbe Parasitenart wie bei der ersten Erkrankung findet. Handelt es sich um Tertiana, so ist auch mit Hilfe der Blutuntersuchung die Frage: ob Rückfall oder Neuerkrankung, nicht zu entscheiden. Bei der Quartana ist es angeblich möglich — ich habe darüber keine genügenden Erfahrungen — denn da sollen die Gameten erst bei den Rückfällen auftreten, während sie bei der Tertiana bereits nach dem ersten Fieberanfall erscheinen. Beim Tropenfieber steht es in der Tat so, daß die Gameten (Halbmonde) erst am Ende durch Chinin nicht abgekürzter, langdauernder Erstlingsfieber oder bei Rückfällen erscheinen, frühestens aber nach 8 Tagen. Findet man also bei einem Fieberanfall, der im Anschluß an ein früheres Tropenfieber auftritt, von vornherein Halbmonde im Blute, so weiß man immer noch nicht, ob es sich um einen Rückfall handelt oder nicht. Denn es kann zu den Residuen (Halbmonde) der frühen Infektion eine Reinfektion gekommen sein.

Aber nicht nur durch das Auftreten der Gameten werden die Rückfälle einzelner Fieberarten charakterisiert: der ganze Parasitenbefund gestaltet sich manchmal bei den Rückfällen anders als bei den Neuerkrankungen. Das ist namentlich beim Tropenfieber der Fall. Und das erklärt das Unregelmäßige in Form und Auftreten der Fieberrückfälle bei dieser Fieberart. Die Entwickelung der Parasiten wird nämlich ganz unregelmäßig. Während wir bei Neuerkrankungen ein bestimmtes Verhältnis zwischen Fieberkurve und Parasitenwachstum hatten, also in bestimmten Fieberstadien bestimmte Parasitenformen fanden, verhält sich dies nur bei einer kleinen Anzahl von Rückfällen so. Man findet bei den Tropenfieberrückfällen meistens in allen Fieberstadien alle Arten von Tropenringen nebeneinander oder auch nur große Tropenringe mit und ohne Gameten (Halbmonde). Dazu kommt, daß man die Parasiten bei den sogenannten

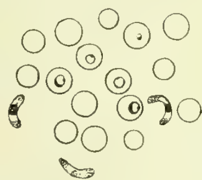


Fig. 70. Parasitenfund bei chronischem Tropenfieber. Schematisch. (Gez. vom Verf.)

kleinen Fiebern (Rückfällen) nur so lange im Blute antrifft, als der Fieberanfall dauert, d. h. während einer oder einiger Stunden. Unmittelbar nach dem Anfall können sie bereits, auch ohne daß Chinin gegeben worden wäre, aus dem Blute verschwunden sein. Bei den Rückfällen der intermittierenden Fieber bleibt die Regelmäßigkeit der Entwickelung der Parasiten eine lange Zeit gewahrt, namentlich bei der Quartana. Indes auch hier kann es vorkommen, daß man z. B. bei einem Tertianfieberrückfall erwachsene Formen findet und den nächsten Anfall für kurz bevorstehend hält, ohne daß er dann eintritt. Die Parasiten kommen eben nicht mehr zur Teilung: auch ohne daß Chinin gegeben worden wäre. Umgekehrt findet man sowohl Tertian- als auch Quartanteilungsformen im Blute, ohne daß ein Fieberanfall aufträte.

Diese Zustände leiten, wenn keine energische und richtige Chininbehandlung eingeleitet wird, allmählich zur **Malariakachexie** über, die nichts weiter als den höchsten Grad der chronischen Malariainfektion mit ihren Folgen darstellt. Unter diesen Folgen sind unheilbare Schäden der Funktionen gewisser Organe, so des Knochenmarkes, der Milz und der Leber durch die Toxine der Malariaparasiten zu begreifen. Die Blutbildung findet nicht mehr in normaler Weise statt. Andere Organe werden dadurch in Mitleidenschaft gezogen und in ihren Funktionen geschädigt, kurz, der ganze Körper ist siech. Dabei werden Malariaparasiten durchaus nicht in allen Fällen von Malariakachexie im peripherischen Blute gefunden. Im Gegenteil, sie fehlen sehr häufig, und wenn sie überhaupt gefunden werden, dann sind sie nur in spärlicher Anzahl vorhanden.

Schwer zu deuten ist die sogenannte **larvierte Malaria.** Denn sie kommt sowohl bei akuter als auch bei chronischer Malaria vor. Dabei ist es schwer zu definieren, was eigentlich unter diesem Ausdruck zu begreifen ist. Es handelt sich um periodisch wiederkehrende Störungen vorwiegend im Gebiete des Nervensystems, die entweder fieberlos oder unter geringen Temperatursteigerungen verlaufen und auf Chinin prompt zurückgehen. Diese Erscheinungen sind nicht nur klinisch, sondern auch bakteriologisch schwer zu deuten. Denn man findet bei der sogenannten larvierten Malaria nur in seltenen Fällen Malariaparasiten. Man geht wohl nicht fehl, wenn man diesen Zustand als vorwiegend durch die Toxine der Malariaparasiten hervorgerufen ansieht.

Immunität. Bei Leuten, die häufig an Malariafiebern gelitten haben, findet man manchmal dauernd Parasiten im Blute, ohne daß die Betreffenden erhebliche Krankheitserscheinungen zeigten. Das ist bis jetzt am häufigsten bei der Infektion mit dem Tropenfieberparasiten beobachtet worden. Mühlens fand das aber auch in der nordwestdeutschen Marsch (vgl. S. 254) bei Tertiana. Ein solches Verhalten kann nur durch einen gewissen Grad von Immunisierung erklärt werden, und an solche Tatsachen schließt sich die Frage an: Kann überhaupt volle Immunität gegen Malaria erworben werden?

Früher wurde diese Frage von allen Seiten unbedingt verneint. Es hieß: eine Infektion mit Malariafieber prädisponiert zu weiteren Erkrankungen. Je öfter jemand an Malariafiebern gelitten hat, desto empfänglicher wird er für eine neue Infektion. Die Erfahrung schien diesen Satz zu bekräftigen und das Fehlschlagen der

Immunisierungsversuche CELLIS den Satz zu bestätigen. CELLI nahm an, daß Immunität gegen Malaria nur durch Kachexie zustande käme.

Wie bereits im Kapitel Epidemiologie erwähnt, hat R. KOCH nicht nur gezeigt, daß es eine Immunität gegen Malaria gibt, sondern hat uns auch gezeigt, wie sie zustande kommt. (Vgl. S. 260, 261.)

Er verfolgte nämlich ein durch Chinin nicht beeinflußtes Tropenfieber durch alle seine Stadien und fand, daß im Laufe eines solchen Fiebers die einzelnen Anfälle an Dauer und Schwere allmählich abnahmen, daß zugleich mit dem Milderwerden der einzelnen Anfälle sich die Gameten (Halbmonde) einstellten und daß diese Gebilde also die beginnende Immunisierung anzeigen. Auf diese Weise begann die Immunisierung des Europäers. Das Zustandekommen der Immunisierung bei Naturvölkern wies er durch seine epochemachenden Untersuchungen in Neu-Guinea nach. Die Einwände, die gegen seine Lehre erhoben wurden, sind bereits im Kapitel Epidemiologie besprochen und widerlegt worden. (Vgl. S. 260 und 261.)

Das sogenannte **spontane Ausheilen** von Malariafiebern, d. h. das allmähliche Aufhören und schließlich gänzliche Verschwinden von Fieberanfällen ohne Chinintherapie ist demnach ebenfalls als ein mehr oder weniger vollständiger Immunisierungsvorgang aufzufassen und nicht als lediglich durch Phagocytose*) bedingt. Bei einem solchen Immunisierungsprozeß werden nach RUGES Beobachtungen bei Tertianfiebern bis zu 50 Proz. Gameten gebildet und eine Menge Parasiten — Schizonten und Gameten — gehen kurz nach ihrer Entstehung wieder zugrunde. Solche dem Untergang verfallene Parasiten kommen beim Tertianparasiten nicht über die Entwickelungsstufe des kleinen Tertianringes hinaus. Da beginnt ihr Plasma bereits zu schrumpfen und durchsichtig zu werden. Man erkennt das daran, daß bei solchen schrumpfenden Ringen die Innenfläche weiß erscheint, während sie sonst wie die Blutkörperchensubstanz gefärbt ist, weil diese durchschimmert. Wichtiger ist, daß das Chromatin dieser schrumpfenden Ringe nicht mehr in der Form des scharf begrenzten, kompakten, runden oder ovalen Kornes, sondern als verwaschener Fleck erscheint oder schon fast ganz verloren gegangen ist.

Kongenitale Malaria. Ob eine Uebertragung der Malariaparasiten von der Mutter auf die Frucht auf dem Blutwege stattfinden kann, ist noch nicht sicher entschieden. Es liegen Berichte von Autoren vor, die sich auf ein verhältnismäßig größeres Material stützen, und die eine solche Uebertragung nie beobachtet haben. Andererseits werden immer und immer wieder Einzelfälle berichtet,

---

*) Die Leukocyten nehmen keineswegs nur tote Parasiten auf. Ich habe beobachtet, wie sich ein großer Leukocyt an einen vollentwickelten Makrogameten, dessen Pigment lebhaft beweglich war, anlegte. Er umfloß den Gameten in Halbmondform, indem er die Hauptmenge seines Protoplasmas bald nach der einen, bald nach der anderen Sichelspitze schob. Plötzlich legte er sich wie ein feiner Schleier über den ganzen Parasiten, so daß dessen bis dahin scharfe Umrandung undeutlich wurde. In diesem Augenblicke hörte auch die bis dahin lebhafte Beweglichkeit des Pigments mit einem Schlage auf. Der Leukocyt umfloß nun den Parasiten vollständig, die kreisrunde Begrenzungslinie des Gameten wurde runzlich, schrumpfte zusammen und schließlich ließen nur noch einzelne Pigmentkörnchen erkennen, daß der Leukocyt einen Parasiten aufgenommen hatte.

nach denen die intrauterine Uebertragung der Malariaparasiten möglich zu sein scheint. Vermutlich geschieht sie, wenn sie überhaupt vorkommt, nur in Ausnahmefällen. Bignami, Thayer, v. d. Borne und Schoo konnten nie eine intrauterine Uebertragung der Malariaparasiten beobachten. Die von malariakranken Müttern stammenden Kinder erwiesen sich stets gesund. Cardamatis, der über 20 derartige Fälle verfügt, konnte weder im Blut, noch im Nabelschnurblut der Neugeborenen Malariaparasiten finden, obgleich das mütterliche Blut davon wimmelte. In der Placenta auf der mütterlichen Seite fanden sich massenhafte Malariaparasiten, auf der kindlichen Seite aber nur vereinzelte oder sie fehlten überhaupt. Demgegenüber berichten Dumolard & Viallet, daß sie im Blute des Kindes einer Malariakranken, das bereits 1 Stunde nach der Geburt starb, dieselben Malariaparasiten wie bei der Mutter fanden. Moffat fand bei dem Kinde einer malariakranken Mutter, die im 4. Monat nach England zurückgekehrt war, in der 7. Lebenswoche zahlreiche Tropicaparasiten und Economos beobachtete in 7 Fällen frischer Malariaerkrankungen der Mutter das Eindringen der Malariaparasiten durch die Placenta in den Fötus. Peters glaubt, daß eine Infektion des kindlichen Organismus in dem Augenblicke stattfinden kann, in dem sich die Placenta löst und so Gelegenheit zur Mischung des mütterlichen und des kindlichen Blutes gegeben ist.

Eine besondere Besprechung erfordert die Pathogenese des **Schwarzwasserfiebers** (Febris biliosa haemoglobinurica, fièvre bilieuse hématurique, blackwater fever).

Das Schwarzwasserfieber besteht in einem ausgedehnten Zerfall der roten Blutkörperchen. Die Menge der zerfallenen roten Blutkörperchen ist so groß, daß die Leber das ganze freigewordene Hämoglobin nicht mehr zu Gallenfarbstoff verarbeiten kann, daß es vielmehr zum großen Teil noch durch die Nieren ausgeschieden werden muß. Durch die massenhaften Hämoglobinschollen, die sich in der Zirkulation befinden, werden aber die Harnkanälchen vorübergehend oder dauernd verstopft und es tritt Anurie ein. So weit sind sich die Autoren über das Wesen des Schwarzwasserfiebers einig. Fernerhin stehen die meisten Autoren auf dem Standpunkte, daß man zwischen dem die Disposition zum Schwarzwasserfieber schaffenden Moment und dem den Anfall auslösenden scheiden muß. Als das erstere Moment wird mit wenigen Ausnahmen das wiederholte Ueberstehen von Malaria, als das zweite eine Chinin-*), Antipyrin-, Phenacetin-, ja sogar Methylenblaugabe oder eine starke Erkältung, Durchnässung, Uebermüdung resp. ein besonders starker Exzeß irgendwelcher Art anerkannt. Ueber die Ursache des massenhaften Zerfalls der roten Blutkörperchen und über den Ort, wo dieser Zerfall stattfindet, sind aber verschiedene Meinungen vorhanden.

1. Schwarzwasserfieber ist die schwerste Form der Malariaerkrankungen. (Diese Ansicht ist jetzt wohl allgemein aufgegeben.)

2. Schwarzwasserfieber ist eine Krankheit sui generis (Yersin, Sambon, Manson, Craig etc.).

Immer und immer wieder bis in die neueste Zeit hinein treten Mitteilungen auf, die den Zweck haben, nachzuweisen, daß ein besonderer

*) Craig hat das neuerdings energisch in Abrede gestellt. (Is haemoglobinuric fever a manifestation of malaria or a disease sui generis? Arch. intern. med., 15. I. 1911.)

Mikroorganismus der Erreger des Schwarzwasserfiebers sei. Von allen diesen mutmaßlichen Parasiten ist keiner als Erreger des Schwarzwasserfiebers anerkannt worden. Auch der Versuch, das Schwarzwasserfieber als eine Art Piroplasmose zu deuten, ist als fehlgeschlagen anzusehen. Denn es gelang Nocht nicht, bei Hunden, die mit Piroplasmen infiziert waren und die bald an Hämoglobinurie leiden und bald nicht, diese Neigung zur Hämoglobinurie durch Chinin hervorzurufen oder zu befördern.

Auch die Ansicht von Manson und Sambon, daß das Schwarzwasserfieber deshalb eine Krankheit sui generis sei, weil es nur in ganz bestimmten Malariagegenden häufig auftritt und in anderen fehlt, ist nicht richtig. Denn wir haben Schwarzwasserfieber zwar sehr häufig, z. B. in Ost- und Westafrika, es wird aber auch in Indien, Algier und Griechenland, ja selbst vereinzelt in den nördlichen Kulturländern beobachtet. Auch macht Hearsey mit Recht auf folgenden Punkt aufmerksam. An Schwarzwasserfieber erkranken nämlich in den meisten Fällen immer nur Leute, die bereits längere Zeit in einem Malarialande gelebt haben und wiederholt malariakrank gewesen sind. Die Malaria muß also die Disposition dazu schaffen. Wäre Schwarzwasserfieber eine Krankheit sui generis, so müßten umgekehrt namentlich die Neuankömmlinge erkranken.

3. Wenn es auch mit Sicherheit feststeht, daß das wiederholte Ueberstehen von Malariafiebern*) — gleichgültig welcher Art**) — die Disposition zum Schwarzwasserfieber schafft und daß das Chinin in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle den einzelnen Schwarzwasserfieberanfall auslöst, so können wir trotzdem noch nicht sagen, warum in den verschiedenen Malarialändern das Schwarzwasserfieber so verschieden häufig auftritt. Das Tropenklima ist zum Schaffen der Disposition nicht unbedingt nötig. Denn wir haben das Schwarzwasserfieber häufig in Sizilien und Griechenland, also im gemäßigten Klima. Ja, bei den von Otto und van der Horst beschriebenen Fällen trat sogar bei einer in Deutschland resp. Holland erworbenen Quartana resp. Tertiana nach Chinin Schwarzwasserfieber auf, bei Personen, die niemals in den Tropen gewesen waren. Trotzdem dürften wir nicht irren, wenn wir dem Tropenklima einen erheblichen Einfluß beim Zustandekommen der Schwarzwasserfieberdisposition einräumen***).

Nun liegt der Gedanke nahe, daß die gleichzeitige Erkrankung gewisser lebenswichtiger Organe wie der Leber oder der Niere die Disposition zum Schwarzwasserfieber schafft. Indes auch diese Ansicht hat sich nicht bewahrheitet.

Auch andere Erscheinungen können wir noch nicht befriedigend erklären. Wir wissen noch nicht, warum in manchen Fällen von Schwarzwasserfieber, die durch eine Chinindosis hervorgerufen wurden, eine zweite gleichgroße Chinindosis anstandslos vertragen wird, in

*) Deshalb erkranken auch solche, die eine regelmäßige Chininprophylaxe in einem Malarialande betreiben und diese auch noch eine entsprechende Zeit nach dem Verlassen des Malarialandes fortführen, sehr viel seltener an Schwarzwasserfieber als unregelmäßige Prophylaktiker oder Nicht-Prophylaktiker.

**) Cardamatis (Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 61, S. 378) fand bei 80 Schwarzwasserfiebern in 50 Proz. Tropica-, in 38 Proz. Tertiana- und in 12 Proz. Quartana-Infektion.

***) Eingeborene werden viel seltener vom Schwarzwasserfieber als Zugewanderte befallen.

andern Fällen aber eine zweite Chinindosis wieder Hämoglobinurie hervorruft. R. Koch nahm an, daß im ersteren Falle alle gegen Chinin widerstandsunfähigen roten Blutkörperchen durch die erste Chiningabe vernichtet wurden, im zweiten Falle nicht.

Die Anurie und die auffallende Tatsache, daß urämische Erscheinungen trotz bestehender Anurie so gut wie immer fehlen, erklärt de Haan folgendermaßen. Er nimmt an, daß Anurie eintritt, sobald der Filtrationsdruck in den Glomerulis nicht mehr imstande ist, die in den Harnkanälchen befindlichen Hämoglobinzylinder fortzuspülen. Das Fehlen der urämischen Erscheinungen erklärt er durch die starke Herabsetzung aller Körperfunktionen, die infolge des massenhaften Zugrundegehens der roten Blutkörperchen eintritt.

4. Aber über den springenden Punkt der ganzen Frage: warum kommt es nach einer Chinindosis überhaupt zum Blutkörperchenzerfall und wie kann dem abgeholfen werden? ist trotz der umfassenden und eingehenden Arbeiten der letzten Jahre noch keine Klarheit geschaffen worden. Es stimmen aber die neueren Autoren darin überein, daß beim Schwarzwasserfieber Hämolysine und Antihämolysine gebildet werden. Der Nachweis dieser Hämolysine ist aber noch nicht mit Sicherheit gelungen. Külz, der diese Frage sehr eingehend bearbeitet hat, nimmt an, daß das Hämolysin durch Chinin aktiviert wird. Da die Katalyse gegen Veränderungen des Mediums sehr empfindlich ist, so glaubt er durch reichliche Kochsalzinfusionen den Blutkörperchenzerfall aufhalten zu können. Barratt & Yorke sehen das Chinin beim Schwarzwasserfieber als katalytischen Körper an, der nach Art eines Fermentes wirkt. Denn um Blutkörperchen durch Chinin direkt zur Lösung zu bringen, mußte 0,3 Chinin pro Kilogramm Körpergewicht gegeben werden. Das Richtige mit seinen Vermutungen scheint Grimm getroffen zu haben. Er ging von folgenden Erwägungen aus. Cholestearin verhindert, sobald es in genügender Menge frei im Blutserum vorhanden ist, die Anätzung der vorwiegend aus Cholestearin bestehenden Blutscheibenmembran durch Blutgifte der verschiedensten Art. Da nun angenommen werden muß, daß hämolytische Gifte beim Entstehen des Schwarzwasserfiebers wirksam sind, so gab er in einem Schwarzwasserfieberfall Cholestearin, und zwar mit bestem Erfolg. Dasselbe tat Külz bei zyklischem Schwarzwasserfieber. Demnach scheint also das Cholestearin in gewissen Fällen von Schwarzwasserfieber die gebildeten Hämolysine zu paralysieren. Warum aber Skrodzki in einem gleichen Falle Heilung durch zwei Einspritzungen von Arsenophenylglycin à 1,5 und 1,6 erzielte, ist nicht zu erklären.

Dasjenige Organ, das nach Nocht, Gonder & Rodenwaldt, Joannowicz und Saigol aufs engste mit dem Entstehen des Schwarzwasserfiebers verbunden zu sein scheint, ist die Milz. Bei entmilzten, stark mit Plasmod. Kochi infizierten Affen ließ sich durch Chinin zwar hämorrhagische Diathese, aber kein Schwarzwasserfieber erzeugen. Wässeriger Milzextrakt verhinderte die Auflösung von Affen- und Hundeblutkörperchen nach Chininzusatz und bei entmilzten Affen trat eine ungeheure Ueberschwemmung des Blutes mit Plasmod. Kochi ein, die sich monatelang im peripherischen Blut hielten, während sie bei Affen, denen die Milz erhalten war, nach wenig Tagen aus dem Blute verschwanden. Also scheint die Milz ein Abwehrorgan gegen die Malariainfektion zu sein. Vielleicht ließe sich dadurch das

Fehlen der Milzschwellung bei schwerster Malaria erklären. Die Milz ist dann eben insuffizient und reagiert nicht auf die Infektion. Saigol beobachtete bei Agenesia lienis congenita Ueberschwemmung des Blutes mit Malariaparasiten und tödlichen Ausgang (zit. nach Gonder & Rodenwaldt).

Wassermannsche Reaktion. Diese Reaktion ist von Boehm und anderen Autoren bei unkomplizierter Malaria beobachtet worden, so lange als Parasiten im peripherischen Blute vorhanden waren. Was sie zu bedeuten hat, wissen wir noch nicht.

Ebenso wenig sind wir näher über die von Nocht, Werner und Neiva jüngst beschriebenen, mehr oder weniger chininresistenten Parasitenrassen vom Rio Madeira (Brasilien) unterrichtet.

Literatur.

Barratt & York, Ann. Trop. Med. Parasit., Vol. 3, Nr. 1.
Bignami, A., Policlinico, 1898 und Suppl. 1899 vom 28. V.
Blüml M., & Metz, E. F., Menses Arch., Bd. 12, H. 8, 1908.
Boehm, Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, Beih. 6.
v. d. Borne, E. W. K., Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, Deel 43, S. 132.
— Ebenda, Deel 43, p. 653.
Broden, Rapp. sur les travaux du laborat. méd. de Leopoldville de 1900 à 1905, T. 2, Bruxelles 1906.
Brunner, bei Wenzel, Die Marschfieber, 1871.
Campbell Highet, Journ. f. Trop. Med. Hyg., 1. X. 1904.
Cardamatis, 16. internat. Hygienekongreß Budapest und Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 43, 181.
Chatterjee, E. C., Two cases of multiple infection. Lancet, 25. VIII. 1906.
Christophers, Bombay med. Congr., Journ. Trop. Med. Hyg., 1. VII. 1909, und Bentley, Sc. Mem. Offic. Med. Sanit. Dep. Governm. India, 1908.
Craig, Ch. F., Med. Record, 15. II. 1902.
— Arch. internat. med., 15. IV. 1910.
Dansauer, Zur Klinik d. Malaria. Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., 1903, S. 721.
Deutmann, Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, Deel 44, S. 660.
Donovan, Journ. Trop. Med. Hyg., 1. VII. 1909 und Rep. Governm. Hosp. Madras, 1909.
Dumolard & Viallet, Bull. Soc. Méd. trop., 5. II. 1909.
Economos, Soc. d'obstétr. de Paris, 28. II. 1907.
v. Eecke, Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, Deel 34.
Ewing, Contrib. to the pathol. anatomy of malarial fever. Journ. experim. med., Ser. 2, Vol. 6, Nr. 2, 1902.
Fontoynont, M., Gaz. méd. de Paris, 1902, Août.
Ford, H. J., Med. Record, 5. IV. 1902.
Gavalas, S. A., Wien. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 21.
Golgi, Mitteil. a. d. R. Acad. med. di Torino, 20. XI. 1885 (197) und Fortschr. d. Med., 1886, S. 575.
Gonder & Rodenwaldt, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 54.
Grimm, Deutsche med. Wochenschr., 27. I. 1910.
Gros, H., Le Caducée, 20. VI. 1903.
de Haan, J., Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, Deel 46, S. 380.
Hearsey, H., Journ. Trop. Med. Hyg., 1. IX. 1909.
v. d. Hilst Karseweg, Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, Deel 47, 1907.
Hope, Laura M., Journ. Trop. Med. Hyg., 15. VI. 1904.
v. d. Horst, Nederl. Tijdschr. Geneesk., 1908, Nr. 6.
Jackson, J. M., Boston med. surg. journ., 26. VI. 1902.
Jancso, N., Ueber eine in der Universitätsklinik entstandene Hausmalariaepidemie. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 76, 474.
— Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 38, H. 6.
Kiewiet de Jonge, G. W., Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, Deel 49.
Koch, R., Aerztl. Beobachtungen in den Tropen. Deutsche Kolon.-Ges., Verh. d. Abt. Berlin-Charlottenburg, 1897/98.
— 3. Bericht über die Tätigkeit der Malariaexpedition. Deutsche med. Wochenschrift, 1900, Nr. 17/18.

Koch, R., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 33, 295.
Külz, Malaria, Bd. 1.
— Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, 739, **1910**.
Laveran, A., Traité du paludisme, 1898 u. **1907**.
Liehm, R., Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 42.
Manson, Th., Exper. malaria. Recurrence after nine months. Brit. med. journ., **1901**, Vol. 2, p. 77.
Marchiafava & Bignami, La infezione malarica. Milano **1904**.
Marchoux, Ann. Inst. Pasteur, **1897**.
Mine, M. N., Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 9, 534.
Moffat, Brit. med. journ., 4. V. **1907**.
Mühlens, P., Deutsche med. Wochenschr., **1902**, S. 589.
Neeb, H. M., Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, Deel 49.
Neiva, A., Mem. Inst. Oswaldo Cruz, T. 2, fasc. 1, **1910**.
Nocht, Verh. Deutsch. Kolonialkongr., **1905**.
Nocht & Werner, H., Deutsche med. Wochenschr., 25. VIII. **1910**.
Otto, Deutsche med. Wochenschr., **1902**, S. 58.
Panse, O., Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 6, 416, **1898**.
Peters, John Hopkins Hosp. Bull., **1902**, June.
Poech, Ueber das Verhalten der weißen Blutkörperchen bei Malaria. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 42, 563.
Ruge, R., Die mikroskopische Diagnose des anteponierenden Tertianfiebers. Festschr. z. 60. Geburtstage von R. Koch, **1903**, S. 171.
Sambon, Spec. Malaria Numb. of the Practitioner, March **1901**, p. 330.
Schaudinn, F., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 21.
Schoo, H. J. M., Malaria in Noordholland. Haarlem **1905**.
Skordzki, Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1910**, S. 707.
Tsuzuki, J., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1905**, S. 442.
Türck, Ueber das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. Wien **1898**.
Wenzel, Die Marschfieber, **1871**, S. 227.
Wilson, E. M., Journ. Trop. Med. Hyg., **1898**, p. 120.
Woodward, Outlines of the Chief champ diseases etc., Philadelphia **1863**.
— Typho-mal. fever etc., Philadelphia **1876**.
Ziemann, H., Ueber die Beziehungen des Mosquitos zu dem Malariafieber in Kamerun. Deutsche med. Wochenschr., **1900**, S. 754.
— Ueber Chininproph. in Kamerun. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 8, S. 329.

VII. Die hygienischen Beziehungen der Malariaparasiten. Prophylaxe und Ausrottung der Malariafieber.

Die Malariaprophylaxe hat die Menschen schon seit Jahrhunderten beschäftigt. Namentlich waren es die seefahrenden Nationen, die gegen die Malaria zu Felde zu ziehen hatten. Als erste fingen die alten Portugiesen damit an, als sie im 15. Jahrhundert ihre Entdeckungsfahrten an der westafrikanischen Küste machten. Sie hatten dort in geradezu erschreckender Weise vom Fieber zu leiden. Das Chinin war ihnen damals noch unbekannt und sie suchten sich dem Stande ihrer medizinischen Kenntnisse entsprechend zu helfen. Die Generalidee, von der sie ausgingen, war, wie wir jetzt wissen, ganz richtig. Sie suchten nämlich die Ursache der Fieberfestigkeit der westafrikanischen Eingeborenen in einer von der ihrigen verschiedenen Blutbeschaffenheit. Um aber selbst eine Blutbeschaffenheit zu erlangen, wie sie den Eingeborenen eigen war, verfielen sie auf eine falsche Spezialidee. Sie nahmen an, daß die Eingeborenen eine andere Blutbeschaffenheit hätten, weil sie andere Nahrungsmittel und anderes Wasser genossen als die Europäer. Um also die gleiche Beschaffenheit wie die Eingeborenen zu erlangen, lebten die Portugiesen nach Art der Eingeborenen, d. h. sie benutzten ausschließlich das Wasser und die Nahrungsmittel des Landes. Außerdem ließen sie sich durch zahlreiche Aderlässe nach und nach eine Menge Blut abzapfen, in der Hoffnung, daß nun das aus der Landesnahrung neu gebildete Blut dem Negerblut gleichartig werden würde.

Derjenige, der die Malariaprophylaxe zum ersten Mal wirklich sachgemäß betrieb, war der Graf Bonneval, der 1717 im Türkenkrieg nicht nur selber prophylaktisch Chinin nahm, sondern auch seine Diener nehmen ließ. Nach

Kramers Bericht blieben Bonneval und seine Diener gesund. Leider wird nichts über die Menge des genommenen Chinins gesagt.

In bezug auf die Prophylaxe ist in den letzten Jahren ganz außerordentlich gearbeitet worden, und diese zahlreichen Arbeiten haben sehr bemerkenswerte Resultate gezeitigt. Leider müssen wir aber gleich von vornherein eingestehen, daß **keine** einzige der angewendeten prophylaktischen Methoden eine **absolute Sicherheit** gegen eine Infektion mit Malaria bietet. Außerdem darf man auch hier nicht schematisieren, sondern muß individualisieren: unter Berücksichtigung der lokalen Verhältnisse der Infektionschancen und der äußeren Bedingungen, unter denen sich die Prophylaktiker befinden*). Außerdem ist der Erfolg der Prophylaxe vom guten Willen aller Beteiligten abhängig.

Die Prophylaxe kann, da die Infektion lediglich durch die Stiche infizierter Anophelinen erfolgt, nach folgenden drei Gesichtspunkten betrieben werden:

1. Bekämpfung der Anophelinen,
2. Schutz vor den Stichen infizierter Anophelinen (mechanische Prophylaxe).
3. Chininprophylaxe.

1. **Bekämpfung der Anophelinen.** Die Maßnahmen können sich richten

a) gegen die geflügelten Insekten,
b) gegen die im Wasser lebenden Larven.

Ad a. Die Maßnahmen gegen geflügelte Insekten haben Aussicht auf Erfolg natürlich nur in geschlossenen Räumen. Man kann versuchen, auf diese Weise die überwinternden, befruchteten Weibchen abzutöten (vgl. S. 231). Am häufigsten wird Pyrethrum (4—6 g auf den Kubikmeter) zur Betäubung der Tiere benutzt**). Giles hat an Stelle dieses ziemlich teuren Mittels eine Mischung von 1 Teil Salpeter, 1 Teil Holzkohle und 8 Teilen Schwefel mit gutem Erfolg benutzt. Im Notfall kann man sich auch mit dem Verbrennen von Tabakblättern helfen. Um sich gegen Mückenstiche zu schützen, ist in neuester Zeit von Hoffmann (Münch. med. Wochenschr., 1911, Nr. 20) das Einreiben mit einer alkoholischen Lösung von

---

*) Ein Beispiel für die Wichtigkeit der Art der Handhabung der Chininprophylaxe gibt zur Verth. Während des Aufstandes in Ostafrika 1905/06 traten bei einer die Chininprophylaxe ohne Arzt betreibenden Abteilung von 22 Mann in 34 Tagen 12 Malariafälle, bei einer solchen von 22 Mann mit Arzt in 79 Tagen nur 2 Malariafälle auf. Mannschaften mit steigendem Körpergewicht blieben chinintolerant, mit fallendem nicht.

**) Man streut das Pulver auf entfettete Watte, zündet es an und läßt den Rauch über Nacht in dem betreffenden Raum stehen. Eine Schädigung etwa dort vorhandener Nahrungsmittel tritt nicht ein. (Mühlens, Menses Arch., Bd. 16, Beih. 1.)

Für Räume aber, die sich nicht gut abdichten lassen, schlägt Giemsa (Menses Arch., Bd. 15, S. 533) Ausspritzen mit folgender Lösung vor: Pyrethrumtinktur (hergestellt aus 20 Teilen Pulver und 100 Teilen 96-proz. Weingeist) 5500 g, grüne Kaliseife des Handels 1800 g, Glyzerin 2400 g, Kohlenstofftetrachlorid 300 g. Davon ein Teil auf 20 Teile Wasser. Zerstäuben dieser Flüssigkeit mit einer Hand- oder Druckspritze, wie sie im Obstbau benutzt wird. Für einen Raum von 500 cbm braucht man 500—700 g der Stammlösung. Keine Schädigung von Menschen oder Gegenständen, kein unangenehmer Geruch. Die Hauptsache ist, daß das Pyrethrumpulver gut ist. Dalmatiner Bergblüten bewährten sich am besten.

Zacherlin empfohlen worden. Der Boden einer Flasche wird 1 cm hoch mit Zacherlin bedeckt, die Flasche mit Alkohol aufgefüllt. Nach 1—2 Stunden wird die Lösung abgegossen und filtriert.

Ad b. Es hat sich bei den zahlreichen Versuchen, die in dieser Beziehung gemacht worden sind, sehr bald herausgestellt, daß das Abtöten der Larven gar nicht so einfach und unter bestimmten Umständen überhaupt unmöglich ist. Selbst wenn die larvenhaltigen Tümpel mit Petroleum oder Saprol übergossen werden können ($^1/_4$ bis $^1/_2$ l pro qm Wasserfläche) und diese Petrolisierung alle Wochen zweimal wiederholt wird, ist es nicht leicht, eine zusammenhängende Deckschicht von Petroleum auf dem Wasser zu erzielen (Galli-Valerio). Außerdem treibt jeder Windzug die mühsam hergestellte Petroleumschicht auseinander, und man kann also nur an windstillen Tagen die gewünschte Wirkung — Abtöten der Larven — erzielen.

Sind aber die Brutstätten der Anophelinen zu ausgedehnt, erzeugt z. B. jeder Fußtritt des weidenden Rindviehs einen neuen Brutplatz (Gorgas), dann wird man von vornherein von einer Petrolisierung Abstand nehmen. Aber auch da, wo die Bruttümpel der Anophelinen zugleich die Trinkwasserbehälter der Bevölkerung abgeben, wie z. B. in Istrien (Lenz), wird von einer Petrolisierung nicht die Rede sein können. Das Gleiche gilt für Nordholland, wo die Brutstätten der Anophelinen zugleich Viehtränken sind. Wurden solche Tümpel mit Petroleum begossen und soff das Rindvieh von diesem Wasser, so schmeckte die Milch solcher Kühe nach Petroleum (Schoo).

Zum Glück ist in dieser Beziehung durch das Entdecken von natürlichen Mückenlarvenfeinden ein Fortschritt gemacht worden. Als die weitverbreitetsten Mückenlarvenfeinde haben sich die Notonekten (Rückenschwimmer) erwiesen, und es ist zu erhoffen, daß durch Einsetzen dieser Tiere in Anophelesbrutstätten, die einerseits wirtschaftlich unentbehrlich sind und andererseits nicht mit Petroleum behandelt werden können, die Larven vernichtet werden. Mit Notonekten erzielte Dempwolff auf der Gazelle-Halbinsel sehr gute Erfolge: „In den 17 Wassertanks einer Europäeransiedelung gelang es auf diese Weise (d. h. nach Einsetzen von Notonekten) sämtliche Culexlarven in einer Woche zu vernichten, worauf sich die Abnahme der Mückenplage in jenen Häusern angenehm bemerkbar machte." In diesem Falle ist zwar die Rede von Culexlarven, die Notonekten verzehren aber auch Anophelinenlarven.

Ein besonders begieriger Larvenjäger unter den Fischen ist, wie Otto & Neumann in Brasilien feststellen konnten, der Barrigudo, und dem kleinen Girardinus poccil. (millions) verdankt wahrscheinlich die Insel Barbados ihre Malariafreiheit (vgl. S. 221).

Trotzdem hat das Einsetzen von kleinen Fischen, so weit es überhaupt gelungen ist, nicht zu den gewünschten Resultaten geführt. Wesentlich aber ist, daß aus den als Brutstätten dienenden Gräben alle Wasserpflanzen entfernt und die Ränder glatt abgestochen werden, damit den Larven die Schlupfwinkel entzogen werden. Auch muß dafür gesorgt werden, daß das Wasser der gereinigten Gräben in Bewegung kommt. Denn in fließendem Wasser halten sich Anophelinenlarven nicht. Eine Ausnahme in dieser Beziehung machen nach Watson (The prevention of Malaria in the Federated Malay States. Liverpool School Trop. Med., 1911) die Larven von Nysso-

rhynchus willmori, die sich auch in Gräben halten, die von Pflanzenwuchs befreit sind und selbst durch tropische Regen nicht ausgewaschen werden können. In einem solchen Falle hilft nur Untergrunddrainage.

Besondere Schwierigkeiten können entstehen, wenn große Bewässerungsanlagen zu Anophelinenbrutstätten geworden sind. Das ist z. B. in Nordholland mit den das Land durchziehenden Kanälen der Fall. Beseitigt können diese Kanäle nicht werden, weil sie der Schiffahrt dienen. Das Einleiten von Seewasser tötete zwar die Anophelinenlarven, beeinträchtigte aber den Graswuchs in der nächsten Umgebung derart, daß die Kühe nicht mehr genügend Milch gaben. Man nahm also vom Einleiten des Seewassers wieder Abstand (Schoo).

Aehnliche Schwierigkeiten finden sich nach Giles in Punjab (Indien). Hier sind die Bewässerungsgräben, ohne die das Land eine Wüste werden würde, Anophelinenbrutstätten. Bemerkenswerterweise sind es aber nicht die eigentlichen Gräben, in denen die Anophelinen brüten, sondern die infolge schlechten Baues dieser Gräben entstehenden Pfützen und Tümpel, die die Brutplätze abgeben. Giles schlägt daher vor, die genannten Kanäle mit größter Vorsicht anzulegen, damit keine Leckagen entstehen.

Er führt die Erscheinung, daß im Nildelta, das ebenfalls von zahlreichen Bewässerungskanälen durchzogen ist, die Malaria sehr viel weniger als in Punjab verbreitet ist, darauf zurück, daß im Nildelta der Bau der Kanäle sehr viel besser und die Leckagen infolgedessen sehr viel seltener sind.

Ueberhaupt hat man mit der Zeit erkannt, daß die künstlich, unabsichtlich vom Menschen geschaffenen Brutplätze (Wassertanks, schlecht angelegte Drainagegräben, Gräben entlang den Eisenbahnlinien etc.) ebenso sehr und unter Umständen noch viel mehr in Betracht kommen, als die natürlichen Brutplätze. Namentlich ist darauf Bedacht zu nehmen, daß in unmittelbarer Nähe der Wohnungen alle als Brutplätze dienenden Wasseransammlungen (vgl. S. 229) beseitigt werden. Es wird also unter Umständen nötig werden, wenn alle anderen Mittel nicht anwendbar sind, den Boden trocken zu legen oder zu drainieren. Das ist zweifellos das beste, aber auch das teuerste Mittel. Ein solches Vorgehen wird als Assanierung bezeichnet. Damit haben die Amerikaner am Panamakanal ganz ausgezeichnete Erfolge gehabt. Die Malaria ging dort erst erheblich zurück, nachdem 1906 unterirdische Drainagen angelegt waren. Aehnlich günstige Resultate sind in Klang und Port Swettenham (Malaienstaaten) mit einem Aufwand von 160000 Mark erzielt worden. Nachdem im Laufe eines Jahres der Boden in ausgiebiger Weise drainiert, sumpfige Strecken mit Erde aufgefüllt und auf diese Weise zahllose Anophelinenbrutstätten vernichtet waren, fiel die Malariamorbidität in den beiden Städten um 67 Proz., während sie außerhalb um 3,5 Proz. zugenommen hatte (Watson). Bentley allerdings gibt an (Paludisme 1911, Nr. 3, p. 15), daß 1900 und 1901 die Malariamorbidität deshalb in den beiden Städten so hoch war, weil während dieser Zeit die Eisenbahn gebaut wurde und 1902 auf den vierten Teil herunterging, weil da der Eisenbahnbau vollendet war. Daß dieser Erfolg nicht durch Assanierung und

Drainage erreicht wurde, ginge schon daraus hervor, daß 1900 und 1901 die Mortalität nur in den beiden Städten, zwischen denen die Eisenbahn gebaut wurde, stieg, in den ländlichen Bezirken aber niedrig blieb und bis 1904 nicht wesentlich höher als in den Städten war.

Da allerdings, wo Grundwasser in breitem Strom ständig zutage tritt und fortgesetzt neue Brutstätten bildet, wie das z. B. nach Ollwig im Binnenhafen von Daressalam der Fall ist, wird auch Drainage nicht anwendbar sein, weil die Kosten zu hoch werden würden. In einem solchen Falle wird man sich der Chinin- und der mechanischen Prophylaxe zuwenden.

Die Moskitobrigaden nach Ross bestehen aus gut unterrichteten Leuten, die unter der Oberaufsicht eines Arztes arbeiten und quartierweise, von Haus zu Haus gehend, die betreffende Stadt nach Anophelinenbrutplätzen absuchen. Da es sich bei dieser Arbeit nicht nur darum handelt, die natürlichen Brutplätze unschädlich zu machen, sondern auch die künstlich geschaffenen zu beseitigen, so erfordert ein solches Vorgehen viel Personal und daher große Geldmittel. Ross hat mit seinen Versuchen, die Mücken auf dem engbegrenzten Gebiete einer Stadt auszurotten, in Ismaïla mit Hilfe seiner Moskitobrigaden einen höchst erfreulichen Erfolg gehabt. Die Malariazugänge, die bis dahin pro Jahr 2000 in Ismaïla betragen hatten, gingen auf 200 zurück. Erreicht wurde dieses Resultat nach sechsmonatiger Arbeit mit einem Kostenaufwand von rund 90000 Mark. Auch ist es gelungen, diesen schönen Erfolg auf die Dauer zu behaupten. (Briefliche Mitteilung von Ross an den Verf.) In Mian Mir (Lahore) hingegen ist Ausrottung der Mücken infolge der für die Bildung von Brutstätten außerordentlich günstigen Gegend trotz aller Anstrengungen nicht gelungen.

Umgekehrt gelang es Cardamatis (Menses Arch., Bd. 15, S. 509) in den am Ilissos gelegenen Quartieren Athens durch eine entsprechende Regulierung des Flusses den Malariaindex unter den dortigen Kindern von 92,85 Proz. (1901) im Laufe von 4 Jahren (1906—1910) auf 0 Proz. herabzusetzen. Wir haben also hier ähnliche Verhältnisse wie in Ismailia. In einem Klima, in dem wenig Regen fällt, lassen sich derartige Erfolge erzielen, in tropischen Gegenden mit erheblicher Regenhöhe aber nicht.

2. **Mechanische Prophylaxe.** Eindrahtung und Moskitonetz. Die Ergebnisse der Eindrahtung sind je nach den Gegenden bis jetzt sehr verschieden gewesen. Sehr gute Resultate wurden in Italien und in Nordholland (Schoo) erzielt. Dort handelte es sich um die Eindrahtung solid gebauter Häuser. In tropischen Gegenden aber, wo die Häuser zum Teil undicht gebaut sind (Giles) und die Anophelinen nicht nur durch Türen und Fenster, sondern auch durch andere zahlreiche Oeffnungen eindringen können, ließ sich ein Drahtschutz mit Erfolg nicht anbringen. Dazu kommt, daß die Häuser, wenn sie nicht von vornherein mit Rücksicht auf Drahtschutz gebaut sind, beim nachträglichen Anbringen von Drahtschutz zu heiß werden (Daniels, Dempwolff, Steuber). Auch sind die Kosten nicht ganz unbedeutend, weil nur Messingdraht oder Phosphorbronze benutzt werden kann. Denn verzinkter Eisendraht und einfacher Eisendraht rosten zu schnell durch. Steuber berechnet für Deutsch-Ostafrika den Drahtschutz eines Fensters auf 8 Mark, einer Tür mit Vorbau

auf 43 Mark. Aber selbst Messingnetze erfordern fortwährend Reparaturen (durchschnittlich dreimal im Jahre).

Trotz aller Sorgfalt drangen zuzeiten die Anophelinen in das mit Drahtschutz versehene Krankenhaus von Daressalam, so daß die Kranken Moskitonetze erhalten mußten, und in einem bekannten Malariahause Daressalams erkrankte auch, nachdem das Haus eingedrahtet worden war, jeder dorthin Ziehende an Malaria (Ollwig). In einem anderen Falle allerdings half die Eindrahtung eines solchen Malariahauses. Erst ein Jahr später, nachdem die Eindrahtung defekt geworden war, traten wieder Malariaerkrankungen bei seinen Bewohnern auf (Meixner & Kudicke). Viel besser wurden aber die Erfolge der Eindrahtung, nachdem man angefangen hatte, die Häuser von vornherein mit Drahtschutz zu bauen.

Ausgedehnten Gebrauch und günstige Erfahrungen mit Drahtschutz haben die Franzosen in Algier, Tunis und Westafrika, und die Japaner in Formosa gemacht. So schwankte 1897—1900 die Malariamorbidität unter den japanischen Truppen auf Formosa zwischen 2724,35 und 2212,8 pro Mille, die Mortalität zwischen 17,34 und 21,40 pro Mille. Seit 1901 (Eindrahtung) ging sie bis auf 256,52 pro Mille mit 0,7 pro Mille Mortalität zurück (Mine).

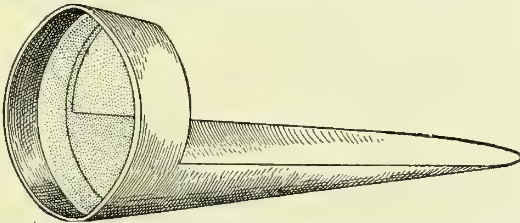


Fig. 71. Sogenannter Windfänger mit eingesetzter Moskitogaze. Nach Poech.

Auch Schiffe hat man in entsprechender Weise zu schützen versucht. So hat Poech schon vor 10 Jahren den Versuch gemacht, das Mannschaftslogis auf Dampfern durch Einsetzen von Moskitogaze zu schützen und auch die Windfänger in entsprechender Weise mit Moskitomull zu versehen (siehe beistehende Figur). Er zieht Mull der Metallgaze vor, weil dieser leicht auszuwechseln ist, sobald der Gazeverschluß undicht geworden ist. Auch ist Moskitomull sehr viel billiger als Gaze. Die Temperatur in den geschützten Räumen war nur $^1/_2$ ° C höher als die Außentemperatur.

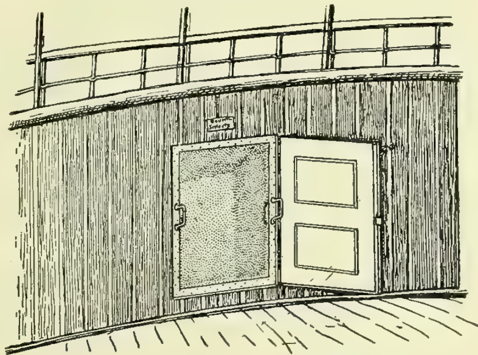


Fig. 72. Holzrahmen mit Moskitozeug überspannt (seitlich Henkel) in eine Türöffnung eingesetzt. Nach Poech.

Die Liverpooler Booth-Linie läßt seit $1^1/_2$ Jahren auf dem Amazonenstrome Dampfer laufen, die, mit Ausnahme der Kombüse

und der Maschinenräume*), mückensicher eingedrahtet sind. Von den 8000 Angestellten der Gesellschaft erkrankte während dieser Zeit nur einer an Malaria, keiner an Gelbfieber, obgleich die Dampfer regelmäßig den wegen seiner schweren Fieber berüchtigten Hafen von Port Velho am Rio Madeira anlaufen. Als einzig auf die Dauer haltbares Material für die Eindrahtungen hat sich Phosphorbronze erwiesen. Die Kosten der Eindrahtungen eines Seitenfensters belaufen sich auf 11 sh., diejenigen für Türen und Niedergänge auf 10 resp. 30 sh. (Melville-Davison, Mosquito Screening of ships. Yellow Fever Bureau Bull., Vol. 1, Nr. 6).

Zupitza hat gezeigt, daß sich der einzelne Europäer selbst unter kriegerischen Verhältnissen jahrelang lediglich durch mechanischen Schutz malariafrei halten kann. Er benutzte für gewöhnlich ein doppeltes Moskitonetz, d. h. sowohl ein solches für sein Bett als auch ein solches für sein Zelt. Außerdem schützte er die den Anophelinenstichen am meisten ausgesetzte Knöchel- und Nackengegend durch 28 cm hohe Schnürschuhe bzw. Halstuch. Bei Sonnenuntergang zog er sich regelmäßig in sein Zelt zurück.

Einen weiteren Schutz für Europäer gewährt die Absonderung der Europäerquartiere von den Eingeborenenvierteln (Segretation). Auf die Art wird die Infektionsquelle von den Europäern ferngehalten. Die Entfernung der beiden Quartiere voneinander wird von lokalen Verhältnissen bedingt sein (vgl. S. 227).

3. Die Chininprophylaxe.

a) Die Grammprophylaxe. Diejenigen Chininprophylaxe, die mit der geringsten Menge Chinin den größtmöglichsten Schutz erreicht, würde das Ideal einer Prophylaxe sein. Leider haben zahlreiche Erfahrungen gelehrt, daß wir dieses Ideal noch nicht erreicht haben, denn selbst mit der doppelten Grammprophylaxe, d. h. derjenigen Prophylaxe, bei der immer an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 1,0 Chinin genommen wird, ist bisher kein absoluter Schutz gegen Malaria erzielt worden**). Ist doch selbst bei dieser intensiven Prophylaxe Schwarzwasserfieber beobachtet worden (Nocht, Demp-

*) Die Eindrahtung dieser Räume ist nur so lange nötig, als sie außer Betrieb sind, da die Mücken bei Temperaturen von 38° C, die während des Betriebes herrschen, verschwinden.

**) Während z. B. Külz und Krüger aus Togo berichten, daß es ihnen stets gelang, sich mit Chinin 1,0 jeden 8. und 9. Tag auch unter ungünstigen Umständen gesund und frei von Fieber zu halten, und Morgenroth die gleiche Chininisierung in Deutsch-Südwestafrika vollkommen ausreichend fand, erkrankte Poech in Neuguinea bei der gleichen Prophylaxe nach 3 Monaten an leichtem Fieber. Hintze sah in Neuguinea bei Verabreichung von Chinin 1,0 in Lösung jeden 10. und 11. Tag, 5 Stunden nach der Mahlzeit, bei frisch eingeführten und sofort dieser Prophylaxe unterworfenen Chinesen auffallenderweise so gut wie keinen Erfolg. Meixner & Kudicke beobachteten in Deutsch-Ostafrika bei einer unter gänzlich verschiedenen äußeren Bedingungen geübten Grammprophylaxe das eine Mal 12,5 Proz., das andere Mal 57,1 Proz. Malariaerkrankungen. Diese letztere Erfahrung spricht dafür, daß unter besonderen Bedingungen, wenn also z. B. die Infektionschancen groß, d. h. viel Anophelinen vorhanden oder die Prophylaktiker besonderen Anstrengungen und Strapazen ausgesetzt sind, die Chinintage näher aneinander geschoben werden müssen. Aber selbst bei Chinin 1,0 jeden 6. und 7. Tag sah zur Verth in Ostafrika während des Aufstandes 1905/06 zahlreiche Erkrankungen an Malaria am Abend des 5. oder am 6. Tage auftreten, darunter er selbst, so daß er Chinin je 1,0 am 4. und 5. Tage — je 4mal 0,25 — für nötig zu einer erfolgreichen Prophylaxe hält.

wolff, Meixner & Kudicke, Ziemann, Hintze). Dazu kommt, daß die unangenehmen Nebenwirkungen*) des Chinins — namentlich am

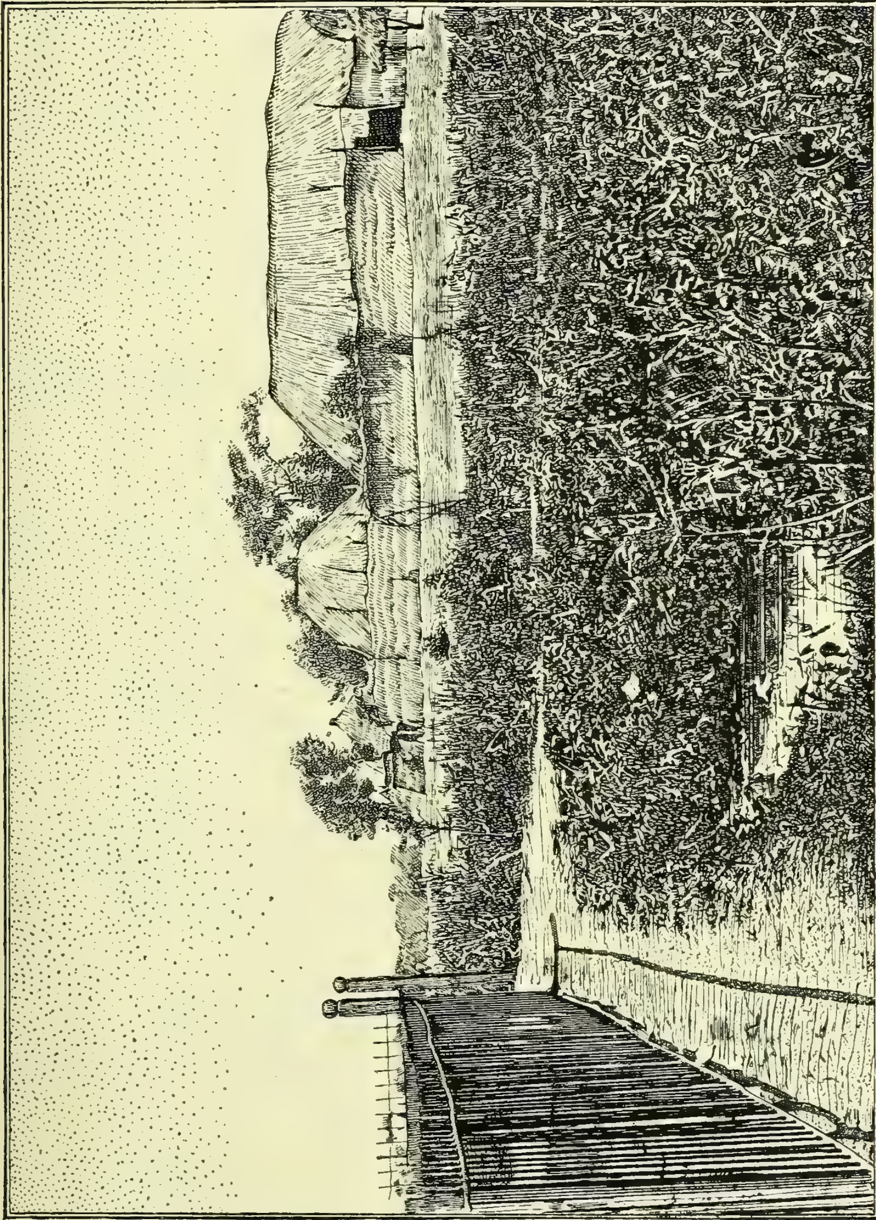


Fig. 73. Anophelesbrutplatz in Lokodja (Nigeria), bestehend aus einem Teil eines schlecht konstruierten Entwässerungsgrabens. Links der Zaun einer Faktorei, dicht daneben im Hintergrunde die Hütten der Eingeborenen-Niederlassung.

*) Eine Reihe von Leuten vertragen — namentlich auch Frauen — die großen Chinindosen, wie sie die sogenannte Grammprophylaxe erfordert, auf

zweiten Chinintag — so erheblich sein können, daß diese Art der Prophylaxe häufig auf den äußersten Widerstand der Mußprophylaktiker gestoßen ist und daß es ernstlich zu erwägen ist, ob man den zweiten Chinintag bei der Grammprophylaxe nicht ganz fallen lassen, und nur einfache Chinintage mit kurzen Intervallen allgemein einführen soll. So hat Ziemann in Kamerun mit bestem Erfolg jeden vierten *), Bentmann in der Südsee und Ipscher ebenfalls in Kamerun jeden fünften Tag Chinin 1,0 prophylaktisch gegeben. Auch wird man das Chinin bei Europäern nicht mehr in massiven Dosen von 1,0, sondern nach Nochts Vorgang in Mengen von 5×0,2 oder vielleicht noch besser von 4×0,25 verabreichen. Etwas anders liegen die Verhältnisse, wenn es sich um Massenprophylaxe handelt. Da wird man Dosen von 2×0,5 nicht umgehen können und bei farbigen Arbeitern werden sogar Grammdosen unter Umständen angebracht sein.

Handelt es sich aber darum, Leute, die früher an Malaria gelitten haben und sich zurzeit in einer malariafreien Gegend befinden, lediglich vor Rückfällen ihrer alten Malaria zu behüten, sind also Reinfektionen ausgeschlossen, so genügt es vollkommen, jeden 9. und 10. oder 10. und 11. Tag Chinin 1,0 (5×0,2) zu geben.

Die Chininprophylaxe ist mindestens noch 6 Wochen nach dem Verlassen einer Fiebergegend fortzusetzen. Außerdem hat der Prophylaktiker nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn er die **Prophylaxe regelmäßig** betreibt.

b) Die Halbgrammprophylaxe. Die unangenehmen Nebenwirkungen der Grammprophylaxe haben dazu geführt, zu versuchen, ob man nicht mit halben Grammen den nötigen Schutz gegen eine Malariainfektion erreichen könnte. A. Plehn ist der Hauptvertreter dieser Prophylaxe: jeden 5. Tag Chinin 0,5. Bei dieser Art der Prophylaxe fehlen die unangenehmen Nebenwirkungen so gut wie ganz, die Prophylaxe kann jahrelang fortgesetzt werden und die Leute erkranken draußen in einer Malariagegend weniger als Nichtprophylaktiker. Auch leiden sie nach A. Plehns Statistik weniger an Schwarzwasserfieber als die Nichtprophylaktiker. Indes andere Autoren haben zum Teil andere Beobachtungen mit der Halbgrammprophylaxe gemacht. Während Kuhn mit der Halbgrammprophylaxe zufrieden

---

die Dauer nicht. So beobachtete Gudden an Bord der „Vineta" bei 4 Proz. der Grammphrophylaktiker schon nach der dritten Chininausgabe schwere Vergiftungserscheinungen. Bemerkenswert ist, daß alle die Schwererkrankten zum Maschinenpersonal gehörten. Külz hat einen Fall von Chininidiosynkrasie (ausgedehnte Blutungen in der Haut und aus der Magen- und Darmschleimhaut) berichtet, und Morgenroth sah regelmäßig Blutungen nach Chinin 1,0 bei komplizierendem Skorbut auftreten.

Dauerndes Chininnehmen ist nur in Gegenden notwendig, wo ständig eine starke Infektionsgelegenheit vorhanden ist, wie z. B. in einzelnen Teilen von Deutsch-Neuguinea. In Gegenden aber, in denen **Saisonmalaria** herrscht, ist eine Prophylaxe nur während der schlechten Jahreszeit notwendig. Ob es sich in solchen Gegenden mehr empfiehlt, mit der Chininisierung beim Einsetzen der Regen oder erst beim Auftreten der Anophelinen zu beginnen, muß die Erfahrung lehren. Es werden da sicher lokale Einflüsse zu berücksichtigen sein. Außerdem müssen die äußeren Bedingungen, unter denen die Prophylaktiker sich befinden, entsprechend in Rechnung gezogen werden.

*) Aber selbst diese mildere Prophylaxe wird durchaus nicht immer vertragen (Seiffert).

ist, gibt Maass an, daß er bei 27 Weißen 52,3 Proz. Erkrankungen in Südafrika hatte. Krüger sagt, daß die Halbgrammprophylaktiker in Togo sehr häufig erkrankten und Ipscher schreibt: „Die Plehnsche Prophylaxe — 0,5 jeden 5. Tag — hat eigentlich vollständig versagt, wenn man berücksichtigt, daß sie bis zu meiner Ankunft in Duala im November 1900 ausschließlich maßgebend war . . . Die fünftägige 1-Grammprophylaxe hat folgenden Erfolg gehabt gegenüber der 0,5-Grammprophylaxe (nach Plehn): Bei einer Iststärke von 19 Mann im Sommer 1900 betrug bei 0,5 g Chinin die Zahl der Kranken in Duala 49, im Sommer 1901 bei einer Iststärke von 20 Mann bei 1,0 g Chinin 8, von denen 4 Fälle aus dem Innern ohne Prophylaxe gekommen waren, also nicht dieser anzurechnen sind."

Der Brennpunkt der Halbgrammprophylaxe liegt aber in ihrem Verhältnis zur Schwarzwasserfieberfrage.

Nach A. Plehns Statistik erkrankten zwar nur 13 Proz. der Halbgrammprophylaktiker in Kamerun an Schwarzwasserfieber, während die Nichtprophylaktiker zu 57 Proz. erkrankten, aber schon die Statistik Ziemanns, die allerdings von einem anderen Gesichtspunkt aus abgefaßt ist, ergibt für die regelmäßigen Halbgrammprophylaktiker einen Anteil von $66^2/_3$ Proz. an Schwarzwasserfieber, für die regelmäßigen Grammprophylaktiker aber nur $8^1/_2$ Proz. Ziemann selbst vertraute sich der Halbgrammprophylaxe nicht an, sondern nahm jeden 4. Tag 1,0 g Chinin und blieb andauernd fieberfrei.

Die Schwarzwasserfieberfrage bekommt aber ein ganz anderes Gesicht, wenn diejenigen Fälle von Schwarzwasserfieber mit in Betracht gezogen werden, die bei regelmäßigen Halbgrammprophylaktikern **nach dem Verlassen** von Malariagegenden beobachtet werden. Solche Fälle (je einen) teilten Ruge und Schlayer schon vor zehn Jahren mit, und Nocht hat später allein über 10 derartige Fälle berichtet.

Aus dem oben Mitgeteilten geht also zweifelsohne hervor, daß die Grammprophylaxe der fünftägigen Halbgrammprophylaxe in bezug auf die Verhütung des Schwarzwasserfiebers überlegen ist. Die fünftägige Halbgrammprophylaxe ist in der Mehrzahl der Fälle nicht imstande, eine Infektion mit Malaria zu verhindern. Sie verhindert lediglich den Ausbruch häufiger Anfälle. Solche Halbgrammprophylaktiker sind mehr oder weniger latent infiziert. Diese Art der Prophylaxe begünstigt also sicher in vielen Fällen ein Inveterieren der Malaria, und da dies Inveterieren der Malaria die Hauptbedingung zum Entstehen des Schwarzwasserfiebers ist, so schafft die Halbgrammprophylaxe in solchen Fällen mittelbar die Disposition zum Schwarzwasserfieber. Allerdings schiebt sie den Ausbruch hinaus, so daß die meisten Fälle sich erst nach dem Verlassen der Malariagegenden ereignen.

Die Halbgrammprophylaxe ist daher in der verschiedensten Weise verstärkt worden. Celli hat in Italien mit gutem Erfolg 0,4 und 0,5 Chinin pro die während der Malariazeit gegeben und Cardamatis in Griechenland (Neu-Anchialos) 0,4 Chinin pro die. Französische Truppen, die 150 Tage mit 788 Mann in den südalgerischen Fiebergegenden, allerdings bei günstigen Verpflegungsverhältnissen, manövrierten und alle 3 Tage 0,5 Chinin nahmen, hatten nur einen

Fieberkranken (Rudley)*). In der malariareichen südalgerischen Oase Figig erhielt die aus 600 Mann bestehende Garnison einen um den andern Tag 0,5 Chinin und hatte 4 Malariafälle, während Neiva, der es in der Nähe von Rio de Janeiro anscheinend mit chininresistenten Malariaparasiten zu tun hatte, anfangs alle 3 Tage, später einen um den andern und schließlich täglich 0,5 Chinin geben mußte, und doch zahlreiche Malariafälle unter den so Behandelten beobachtete. Kuhn glaubt mit Chinin 0,5, jeden 5. und 6. Tag genommen, auskommen zu können. Ebenso kam Moszkowski (Münch. med. Wochenschr., 1911, Nr. 21) am Mamberamofluß in Holländisch-Neu-Guinea damit aus. Aber in der als Malariaherd berüchtigten Ulangaebene (Deutsch-Ostafrika) genügten selbst 0,5 Chinin pro die nicht, um Jungels (Menses Arch., Bd. 15, S. 361) auf die Dauer malariafrei zu halten, obgleich er an den unangenehmen Nebenwirkungen feststellen konnte, daß er das genommene Chinin auch wirklich resorbiert hatte. Watson (Liverpool School Trop. Med., 1911) gibt an, daß selbst bei Chinin 0,6 an 6 Wochentagen gegeben in Klang und Port Swettenham (Federated Malay States) immer noch 20 bis 30 Proz. der zugewanderten Prophylaktiker Malariaparasiten im Blute hatten und daß Chinindosen unter 0,36 pro die überhaupt nutzlos in einer Gegend mit einem Index endemicus von 75 Proz. sind. Adie (Paludisme 1911, Nr. 3, p. 32) machte ähnliche Beobachtungen unter den Soldaten des notorisch ungesunden Fort Dehli bei einem Index endemicus von 34,4 Proz. Von Soldaten, die wöchentlich 2,7 Chinin erhielten und sich nicht krank gemeldet hatten, hatten in der Hauptfieberzeit (Oktober und November) 25 Proz. Malariaparasiten im Blut.

c) Die Chininprophylaxe mit täglichen kleinen Chinindosen. In jüngster Zeit sind aber auch eine Reihe von Mitteilungen veröffentlicht worden, nach denen man sich durch tägliche kleine Chinindosen von 0,2—0,3 malariafrei halten kann: so z. B. von Sergent aus Algier, Bouffard aus Senegambien und vom Panamakanal.

Nach Rodenwaldt (Menses Arch., Bd. 15, S. 361) gelingt es in Togo sich mit täglichen Chinindosen von 0,25 (Kinder 0,2) fieberfrei zu halten. Pinie (Journ. Trop. Med. Hyg., 1, VII. 11) gibt an, daß diejenigen Europäer an der Goldküste, die täglich Chinin 0,3 nehmen, von Fieber und Schwarzwasserfieber frei bleiben. Er fügt allerdings hinzu, daß diese Dosis, täglich genommen, die Maximaldosis wäre, die, ohne Verdauungsstörungen hervorzurufen, auf die Dauer vertragen würde. Wer das nicht könnte oder trotz dieser Prophylaxe an Fieber oder Schwarzwasserfieber erkrankte, müßte die Goldküste verlassen. Am Kongo wird allgemein jetzt 0,25 Chinin täglich prophylaktisch genommen und der Schiffsarzt des in Westafrika stationierten deutschen Kreuzers „Panther“ gab 1908/09 die doppelte Grammprophylaxe — jeden 6. und 7. Tag Chinin 1,0 — auf, weil sie nicht mehr vertragen wurde und namentlich das Maschinenpersonal ganz erheblich unter ihr litt und führte die Kongoprophylaxe ein. Der Erfolg dieser Prophylaxe mit täglichen kleinen Dosen war nicht schlechter als mit der doppelten Grammprophylaxe und die unangenehmen Nebenwirkungen fielen dabei ganz weg.

---

*) In Campagne antipaludique de 1909. Alger 1910.

Kritik der verschiedenen Arten der Chininprophylaxe.

1. Eine Infektion mit Malaria oder eine Erkrankung an Schwarzwasserfieber ist bisher durch keine der angeführten Arten von Chininprophylaxe mit absoluter Sicherheit verhindert worden.

2. Die Chininprophylaxe muß in den verschiedenen Gegenden verschieden gehandhabt werden (Index endemicus beachten).

3. Auch die doppelte Grammprophylaxe — selbst bei Chinin 1,0 am 6. und 7. Tag — leistet anscheinend nicht mehr als die Prophylaxe mit täglichen kleinen Chinindosen*); deshalb und namentlich wegen ihrer außerordentlich unangenehmen Nebenwirkungen, die häufig den äußersten Widerstand gegen diese Art der Prophylaxe herausgefordert und ihrer Durchführung zum Teil unüberwindliche Hindernisse in den Weg gelegt haben, muß sie aufgegeben werden.

4. Durchführbar von den Grammprophylaxen erscheint auf die Dauer nur die Ziemannsche: jeden 4. Tag Chinin 1,0 in Dosen zu 0,25.

5. Weiterhin kommt in Betracht die verstärkte Halbgrammprophylaxe, d. h. jeden 4. und 5. Tag Chinin 0,5. Das Chinin nur am 5. und 6. Tage zu nehmen, wie es auch in manchen Gegenden mit gutem Erfolg geschehen ist, halte ich nicht für rätlich, weil nach den Erfahrungen Zur Verths (S. 298) bei denjenigen Leuten, die in Ostafrika jeden 6. und 7. Tag Chinin 1,0 genommen hatten, die Fieber immer schon am Abend des 5. und 6. Tages auftraten.

6. Nach allen neueren Berichten scheint die Chininprophylaxe mit täglichen kleinen Dosen — 0,25 bis 0,3 — in den Tropen die empfehlenswerteste zu sein. Denn ihr fehlen die unangenehmen Nebenwirkung und sie ist daher leicht durchführbar. Aber schon tägliche Dosen von 0,4 wie sie mit so ausgezeichnetem Erfolg in Italien und Griechenland gegeben worden sind, werden in den Tropen auf die Dauer nicht vertragen.

7. Schließlich muß zugegeben werden, daß in bestimmten Tropengegenden mit besonders schwerer Malaria (chininfeste Parasitenstämme?), wie z. B. am Rio Madeira (Brasilien), in der Ulangaebene (Deutsch-Ostafrika), Fort Dehli oder in Klang und Port Swettenham (Vereinigte Malayenstaaten) selbst tägliche Chinindosen von 0,4 bis 0,6 den gewünschten Erfolg nicht gehabt haben.

8. Ob das neuerdings von Werner (Menses Arch., Bd. 16, 1912, Beiheft 1) empfohlene geschmacklose Chininpräparat Insipin oder das von Marshall (Edinburgh Med. Journ., May 1911) empfohlene ebenfalls geschmacklose Alkaloid der Samen von Pegamum harmala,

---

*) Auch aus Jancsos Experimenten geht hervor, daß kleine, aber täglich gegebene Chinindosen besser als große, in weiten Intervallen gegebene wirken, und daß große Chinindosen, d. h. 1,0 oder 1,5 mindestens am 5. und 6. Tage gegeben werden müssen, wenn sie Erfolg haben sollen. J. ließ 2 Leute von Tropica-infizierten Anophelinen stechen, und gab dem ersten am 7. und 8. Tage Chinin je 1,0, dem anderen am 8. und 9. Tage die gleichen Dosen und sogar am 10. Tage noch 1,5 Chinin. Trotzdem erkrankte Nr. 1 am 11. und Nr. 2 am 14. Tage an mikroskopisch nachgewiesener Tropica. Nr. 3 wurde von 2 Tropica-infizierten Anophelinen gestochen und blieb gesund, da er 14 Tage lang täglich Chinin 0,5 nüchtern erhielt; ebenso Nr. 4, der an 2 aufeinanderfolgenden Tagen von je einer Tropica-infizierten Anopheline gestochen wurde, aber am 4. und 5. Tage Chinin je 1,5 und ebenso weiterhin immer am 5. und 6. Tage (aber nur 2mal hintereinander) erhielt.

das Harmalin, sich zur Prophylaxe besser eignen werden als die gebräuchlichen Chininpräprate, bleibt abzuwarten.

Kurze Zusammenfassung aller in Betracht kommenden prophylaktischen Maßnahmen.

Es muß zunächst zwischen Leuten geschieden werden, die ihren Aufenthalt ständig (A) in einem Malarialande haben und solchen, die sich nur vorübergehend (B), wie z. B. Schiffsbesatzungen, in Malariagegenden aufhalten.

A. Prophylaxe bei ständigem Aufenthalte.

Die Bekämpfung der Malaria muß mit allen zu Gebote stehenden Mitteln geschehen. Je nach den örtlichen Verhältnissen und den Bedingungen, unter welchen man zu leben gezwungen ist, wird auf die eine oder die andere Bekämpfungsart der Hauptwert zu legen sein.

1. Persönliche Prophylaxe.

a) Der **einzelne**, ständig in Malariagegenden lebende Europäer schützt sich am besten durch die Chininprophylaxe*). Aber nur in einem Lande, in dem ständige Infektionsschancen bestehen, wie z. B. in bestimmten Teilen von Deutsch-Neu-Guinea, ist es notwendig, das ganze Jahr hindurch Chinin zu nehmen. In einer Gegend mit Saison-Malaria braucht das Chinin nur während der schlechten Jahreszeit genommen zu werden und noch 6 Wochen länger. Sind die Infektionsschancen besonders groß, so wird die Chinindosis nicht unter 0,3 pro die zu bemessen sein, oder man wird eventuell jeden 4. Tag Chinin 1,0 nehmen. Werden so große Mengen nicht vertragen, so kann man versuchen, mit Chinin 0,5 und Euchinin 0,5 jeden 4. und 5. Tag auszukommen. Ein **überzeugter Prophylaktiker** wird sich aber vermutlich mit Nochts Methode: jeden 4. Tag 5×0,2 oder 4×0,25 auf der Grammdosis halten können. **Die Prophylaxe ist regelmäßig durchzuführen, Moskitonetz stets zu benutzen.** Beim Chininnehmen sind die bekannten Vorsichtsmaßregeln zu beobachten. Chininpillen und -tabletten dürfen nur dann gebraucht werden, wenn man sich vorher von ihrer Löslichkeit überzeugt hat. (In den Tropen werden auch Pillen und Tabletten, die ursprünglich löslich waren, mit der Zeit unlöslich.)

Treten trotz regelmäßig durchgeführter Prophylaxe Fieber auf, so sind diese erst gründlich auszuheilen und dann erst die Prophylaxe wieder aufzunehmen.

Die farbige Dienerschaft muß malariafrei gemacht werden, denn für den einzelnen Europäer ist sie die Hauptinfektionsquelle. Da es sich bei solchen Leuten um Mußprophylaktiker handelt, muß ihnen das Chinin in verzuckerten Tabletten à 0,5 gegeben werden, damit man das Nehmen des Chinins auch kontrollieren kann. Europäische Kinder erhalten Chinin am besten als Chininschokolade. Säuglinge, die noch nicht laufen können, sollen ständig unter Moskitoschutz gehalten werden. Das Wohnhaus darf nicht

*) Da die Chininisierung einer freien Bevölkerung stets auf Schwierigkeiten stoßen wird, darf der Nutzen der Chininprophylaxe nicht ausschließlich nach den dabei erzielten Erfolgen beurteilt werden.

an einem notorisch ungesunden Platz errichtet werden. Solche notorische Plätze sind den Eingeborenen bekannt.

In nächster Nähe des Hauses keine unnötigen Wasseransammlungen dulden und keine künstlichen Brutplätze schaffen! (Weggeworfene Konservenbüchsen, undichte Drainagen, Springbrunnen, Dachrinnen usw.) In die wirtschaftlich nötigen Wasseransammlungen (Tanks) Mückenlarvenfeinde setzen! Regenwassertonnen eventuell eindrahten! Dachrinnen ganz steil legen! Ueber den Betten Moskitonetze anbringen. Eindrahtung so viel als möglich anwenden! Schutz für Nacken- und Knöchelgegend!

b) **Europäische Truppen.** Für solche im Felde ist nur die Chininprophylaxe durchführbar. Strenge Kontrolle des Chininnehmens ist nötig, da es sich um Mußprophylaktiker handelt. Lösliche Chinintabletten dürfen nicht über 0,4 groß sein, da sie sonst nicht zu schlucken sind. Die Prophylaxe ist so einzurichten, daß die Mannschaften auf Posten und beim Schießen frei vom Chininrausch sind. Nicht in Eingeborenendörfern übernachten. Eindrahtung ist nur in der Garnison mit Erfolg möglich. Außerdem: Belehrung der Mannschaften über die Infektionsweise der Malaria.

c) **Für farbige Arbeiter** Grammprophylaxe oder tägliche Chinindosen von 0,3.

2. Allgemeine Prophylaxe.

a) **Mückenbekämpfung** kann mit Aussicht auf Erfolg entweder durch besonders ausgebildete Leute (Ross' Moskitobrigaden) unter Aufwendung großer Geldmittel vorgenommen werden, hat aber bis jetzt dauernden Erfolg nur in regenarmen Gegenden gehabt, oder durch

b) Drainage, Trockenlegen von Sümpfen und Tümpeln (Assanierungsarbeiten) erzielt werden. Das letztere Verfahren ist das erfolgreichere, und namentlich ist der einmal errungene Erfolg leichter zu behaupten. Die Kosten sind allerdings viel größer als im ersten Falle.

c) Eindrahtung, Moskitonetze.

d) Absonderung der Europäerwohnungen von den Eingeborenenquartieren ist anzustreben.

e) Belehrung der Bevölkerung über Wesen und Ansteckungsweise der Malaria.

B. Für Leute, die sich nur vorübergehend in Malariagegenden befinden.

kommt nur die persönliche Prophylaxe in Form der Chininprophylaxe und das Moskitonetz in Frage. Befinden sich diese Leute an Land, so treten noch die unter A, I, a und b aufgeführten Maßnahmen hinzu, befinden sich diese Leute an Bord, so ist darauf zu achten, daß das Schiff mindestens in einer Entfernung von 1000 m von Land verankert wird.

Die beste Zeit zum Chininnehmen an Bord unserer Kriegsschiffe ist nachmittags $4^1/_2$ Uhr, da um 12 Uhr zu Mittag und um 6 Uhr zu Abend gegessen wird. Das Halten von Wasserpflanzen an Bord verbieten! Nochts Methode nur bei zuverlässigen Leuten versuchen!

Belehrung der Mannschaften über die Infektionsweise der Malaria, keine Beurlaubungen nach Sonnenuntergang.

Sind Anophelinen in größerer Menge an Bord gekommen, weil das Schiff aus militärischen oder anderen Gründen in größerer Nähe

unter Land ankern mußte, so wird das Schiff am besten dadurch von Mücken befreit, daß man in See geht und mehrere Tage mit großer Fahrt gegen den Wind andampft. Die Seitenfenster müssen dann namentlich in der Abenddämmerung ständig geöffnet sein, denn die Mücken fliegen um diese Zeit nach dem hellen Schein der Fenster werden von dem starken Luftzug außen erfaßt und fortgetrieben (Gudden). In einzelnen Fällen hat das Ausräuchern mit Schwefel den gewünschten Erfolg gehabt.

Ausrottung der Malaria nach R. Koch. R. Koch ging von dem Grundsatze aus, daß die Malaria ebenso wie die Pest oder Cholera bekämpft werden müßte, d. h., daß man namentlich die leichten Fälle, die nicht zur Kenntnis des Arztes gelangen und daher am meisten zur Verbreitung beitragen, aufsuchen und unschädlich machen müßte. Dies letztere ist nun bei der Malaria gerade besonders wichtig und bildet sozusagen den Angelpunkt in deren Hygiene. Denn gerade die kleinen kaum beobachteten Fieber, die Rückfälle, sind es, die wie R. Koch zeigte, das Bindeglied zwischen den sommerlichen Malariaepidemien bilden. Wird dieses Bindeglied zerstört, d. h. werden die Malariaparasiten im menschlichen Blute durch eine chronische Chininbehandlung vernichtet, so kann sich der Anopheles nicht mehr anstecken und die Parasiten nicht weiter verbreiten. Um das Bindeglied aber zerstören zu können, ist es notwendig, alle vorhandenen Kranken durch Blutuntersuchungen aufzufinden. Koch hat das unter Assistenz von Ollwig in Stephansort (Neu-Guinea) getan und erreicht, daß er in kurzer Zeit diese Station malariafrei machte. Nun liegen die Verhältnisse in anderen Tropenländern, wo man es mit einer fluktuierenden, faulen, indolenten und widerhaarigen Bevölkerung zu tun hat, nicht so günstig wie in Stephansort. Man darf daher nicht etwa erwarten, daß die Erfolge des Kochschen Verfahrens dort, wo es eingeleitet worden ist, sich so schnell zeigen werden, wie in Stephansort.

Dem Kochschen Verfahren ist von verschiedenen Seiten der Vorwurf der Irrationalität gemacht worden. Es hieß, es wäre aussichtslos, auf diese Weise die Malaria ausrotten zu wollen, weil ja die Gameten und im besonderen die Halbmonde dem Chinin widerständen und im peripherischen Blute blieben. So gaben Gualdi & Martirano an, daß sich die Halbmonde auch nach Chininbehandlung in den Anophelinen entwickeln könnten. Schoo führte an, daß die an Tertiana Leidenden das Chinin nicht genügend lange nähmen, um die Gameten aus dem peripherischen Blute zu vertreiben. Im Experiment stellte aber Schoo fest, daß sich bei Leuten, die an drei aufeinander folgenden Tagen je 1,0 Chinin bekommen hatten, die Tertianparasiten nicht mehr in Anopheles entwickelten, und schon 6 Stunden nach Verabreichung von 1,0 Chinin gelang bei der günstigen Temperatur von 25° C keine Anophelineninfektion mehr, während im Kontrollversuch 4 Stunden vor dem Anfall $^1/_3$ der Tiere mit dem Blute desselben Kranken infiziert werden konnten. Schaudinn und Jancsó allerdings geben an, daß ihnen die Infektion der Mücken auch nach Verabreichung von Chinin gelang.

Trotzdem ist das Kochsche Verfahren mit bestem Erfolg auf den Brionischen Inseln (Frosch, Bludau), in Franzfontein (Deutsch-Südwestafrika, Vagedes) und in einzelnen Teilen von Daressalam (Ollwig) zur Durchführung gelangt. Allerdings ist auch dies Ver-

fahren nur auf einem engbegrenzten Bezirk anwendbar, und es ist noch schwieriger als bei den anderen Verfahren, die errungenen Vorteile zu behaupten. Das Behaupten der errungenen Vorteile geschieht dadurch, daß Zuwandernde stets auf Malariaparasiten untersucht und sofort in Behandlung genommen werden, sobald sie sich als infiziert erweisen. Wird dies Verfahren nicht eingehalten, so geht der anfängliche Erfolg rasch wieder verloren, wie das Beispiel von Stephansort lehrt. Zu berücksichtigen ist auch die Erfahrung, daß in nördlichen Ländern die Tertiana auch nach zweimonatiger Grammprophylaxe regelmäßig ihre Frühjahrsrezidive hat (Frosch), und in den Tropfen zur Zeit des Monsunwechsels z. B. regelmäßig Rückfälle auftreten. Diese Rückfälle sind entsprechend zu behandeln. Man darf also nicht warten, bis die Malariazeit beginnt, sondern muß, wie die Italiener das namentlich tun, bereits in der präepidemischen Periode mit der Chininbehandlung der alten Fälle beginnen. Auch gelingt es oft nicht, mit zwei Chinintagen der Infektion Herr zu werden (Ollwig, Vagedes). Da solche Fälle zu Hausinfektionen Veranlassung geben können (Vagedes), müssen sie mit drei Chinintagen behandelt werden. Ollwig sah in Daressalam bei zweitägiger Grammprophylaxe (9. und 10. Tag) die Malariainfektion in 4 Proz. der Fälle, bei dreitägiger Grammprophylaxe nur in $^1/_2$ Proz. der Fälle bestehen bleiben. Indes diese Erscheinungen sind für eine rasche Weiterverbreitung der Malaria nicht so günstig, als man von vorneherein annehmen sollte. Die Infektion der Anophelinen mit Tropicaparasiten tritt nämlich unter günstigen äußeren Umständen nur dann ein, wenn die Halbmonde zahlreich im Blute vorhanden sind, und die Mücken wiederholt parasitenhaltiges Blut saugen. So fand Daniels, daß selbst nach viermaligem Saugen solchen Blutes erst bei $66^2/_3$ Proz. der Anophelinen der Tropicaparasit zur Entwickelung kam. Je energischer aber von vornherein die Behandlung ist und je konsequenter die Nachbehandlung durchgeführt wird, um so weniger Gameten finden sich im peripherischen Blute, um so geringer ist also die Infektionschance für die Anophelinen.

Literatur.

Abrahamsz, Sw. Th., Malaria te Sindanglaia en omstrecken. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indië, Deel 43, Afl. 2, p. 17.

Allan, J. C., Dalmahoy, Dengue or „Three Day Fever". Journ. Trop. Med. Hyg., 15. X. **1909**.

Argutinsky, P., Ueber Malaria im europäischen Rußland (ohne Finnland). Arch. f. Hyg., Bd. 47, 317.

Balfour, A., Notes on the tropical diseases common on the Anglo-Egyptian Sudan etc. Journ. Trop. Med., 15. IV. **1904**.

Bell, J., & Steward, G. E., Rapport clinique sur la malaria (Hongkong). Franz. Uebers. im Arch. méd. nav., **1902**, p. 281.

Berg, Ueber Chininprophylaxe in Südwest-Afrika. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 8, 377, **1904**.

Bludau, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 43.

von dem Borne, E. W. K., Enkele opmerkingen omtrent het voorkomen van malaria te Magelang. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië, Deel 43, p. 132.
— Over 168 malariagevallen te Magelang geobserveerd. Ibid., Deel 43, p. 653.

Bouffard, Bull. Soc. Pathol. exot., Vol. 2, 34.

Braddock, Charles S., Malarial fever as seen at close range in the deep jungle of the Malay Peninsula and in the „Country of the Ghosts." New York med. journ., 5. VI. **1909**.

Brault, J., Marche de la température dans les formes intermittentes de la malaria dans les pays chauds. Arch. gén. de méd., **1902**, Sept.

Brown, Carnegie, W., Malaria in Madagascar. Journ. Trop. Med. Hyg., 15. VI. 1907.
Butin, L'île de St. Barthélemy. Ann. hyg. méd. colon., 1905, p. 7.
Campbell, Highet, Journ. Trop. Med., 1904, 1. X.
Campagne antipaludique de 1909. Alger 1910.
Cardamatis, Jean P., Considérations sur le livre intitulé „Instructions pour la prophylaxie des fièvres palustres" de M. Const. Savas. Progrès méd., 8. X. 1904.
Castellani, A., & Low, G. C., Parasites and parasitic diseases in Uganda. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 8, 109, 1904.
Celli, A., Arch. f. Hyg., Bd. 48, 228.
Craig, Ch. F., Latent and masked malaria fevers. Med. Rec., 1902, 15. II.
Cropper, J., The geographical distribut. of Anopheles a. malarial fever in Upper-Palestine. Journ. of hyg., Vol. 2, 47, 1902.
— The malarial fevers of Jerusalem etc. Journ. Hyg., 1905, October.
Daniels, C. W., Rep. to the Malaria Com., 1903, Ser. III.
Dansauer, Zur Klinik der Malaria. Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1903, S. 721.
Dempwolff, Bericht über eine Malariaexpedition nach Deutsch-Neuguinea. Zeitschrift f. Hyg. u. Inf., Bd. 47.
Drago, Rapp. méd. etc. Station de Madagascar. Arch. de méd. nav., T. 53, p. 425, 1890.
Dutroulau, Traité des maladies des Européens dans les pays chauds. Paris, Baillière, 1861.
Dutton, E., Report of the Malaria Expedition to the Gambia 1902. Liverpool School of trop. med. Memoir, 1903, X.
— Eenige statistische . . . gegevens . . . . omtrent besmeetlijke ziekten in Nederlandsch-Indië . . . Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, Deel 50, p. 93.
Ellenbeck-Hilden, Beobachtungen über Malaria. Gesammelt auf einer Expedition in Nordost-Afrika 1900—1901, 1905.
Ensor, H., The prevalence of blackwater fever in the Bahr et Ghazal. Journ. Royal Am. Med. Corps, 1907, Nr. 3.
Fajardo, F., Ueber Malaria und Moskitos in Rio de Janeiro. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 9, 66, 1905.
Fernando, M. H., Trop. malaria and its prophyl. Brit. med. journ., 1903, 26. IX.
Frosch, P., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 43.
Galli-Valerio, B., & Rochaz de Jongh, Therap. Monatsh., 1904, S. 452.
Giles, A., A handbook of gnats or mosquitoes etc. London 1902.
Gorgas, W. C., Lancet, 28. III. 1902.
— Journ. Americ. med. assoc., 1909, p. 1075 u. Mil. Surgeon, Vol. 24, 4.
Gray, St. G., & Low, C. G., Malarial fever in St. Lucia, W. I. Brit. med. journ., 1902, Vol. 1, 193.
Gualdi & Martinano, Ann. d'ig. sperim., Vol. 10, 1900.
Gudden, Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 9, 500.
Hartsock, Philad. med. journ., 16. VII. 1904.
Hearsey, H., Fever in British Central-Africa. Brit. med. journ., 1905, 11. XI.
Hill, Ernst & Haydon, L. G., The epidemic of malarial fever in Natal 1905. Journ. hyg., 1905, Oct.
Hintze, R., Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 9, 97.
Hope, Laura M., Notes on 1784 cases of malaria. Journ. trop. med., 1904, 15. VI.
Hovorka, O., Ueber Impfung gegen Malaria mit dem Kuhnschen Serum in Bosnien. Wien. med. Presse, 1902, Nr. 41 ff.
Ipscher, General-San.-Bericht über die K. Schutztruppen für Kamerun, 1900/01. Arbeit. aus dem Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 21, 1904 und Verh. Deutsch. Kolonial-Kongr., 1905.
Jansco, N., Zur Frage der Infektion des Anopheles claviger mit Malariaparasiten bei niederer Temperatur. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36.
— Atti Soc. Stud. Malaria, Vol. 9, 1908.
Kendall, H. J., Journ. Americ. med. ass., 1906, Nr. 16.
Kiewiet de Jonge, G. W., zit. nach von dem Borne.
Koreck, J., Zur Färbetechnik der Malariaparasiten. Deutsche med. Wochenschrift, 1903, Nr. 17, S. 301.
Krumpholz, Der Kampf gegen die Malaria. Pola 1902.

KRÜGER, Bericht über die Malariaprophylaxe durch Einnehmen von Chinin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 9, 107, 1905.
KUHN, PH., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, Beih. 6, 1909.
KUNST, J. J., De behandel. der malarialijders in het Nederlandsch-Indische Leger. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indië, Deel 43, S. 601, 1903.
KÜLZ, Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 9, 141.
LAVERAN, A., Anopheles et Paludisme à Madasgascar. Prophylaxie du Paludisme. Bull. de l'acad., 1904, 4. X.
LENZ, Wien. klin. Wochenschr., 1903, Nr. 52; 1904, Nr. 1.
LIEHM, R., Beiträge zur Kenntnis der Malaria. Wien. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 42.
LOUWERIER, J., De Malaria op Banda. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl.-Indië, 1903, Deel 43, p. 166.
MANSON, P., etc., A discussion on Beri-Beri. Brit. med. journ., 20. IX. 1902.
MARC, Die Malaria in Turkestan. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 45, 1903.
MAASS, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 8, 394 u. 406.
MEIXNER & KUDICKE, Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 9, 479.
MINE, N., Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 8, 21.
MIYAJIMA, K., & HIRANO, J., Epidemiologische Untersuchungen über Malaria tertiana. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 37.
MORGENROTH, Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 10, H. 5.
NEIVA, A., Mem. Instit. Oswaldo Cruz, T. 2, fasc. 1, April 1910.
NOCHT & WERNER, H., Beobachtungen über relative Chininresistenz bei Malaria aus Brasilien. Deutsche med. Wochenschr., 25. VIII. 1910.
NOCHT, B., Verh. Deutsch. Kolonial-Kongr., 1905.
OLLWIG, Bericht über die Tätigkeit der nach Ostafrika zur Bekämpfung der Malaria entsandten Expedition. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 45, 1903.
OTTO & NEUMANN, R. O., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 51.
PANSE, O., Die Malaria unter den Eingeborenen in Tanga. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 6, 1902.
PLEHN, A., Beiträge zur Kenntnis der trop. Malaria in Kamerun. Berlin 1896.
— Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 38.
POECH, Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1903, S. 125.
— Ebenda, 1905, S. 432.
ROSS, R., Mosquitos brigades and how to organise them. London 1902.
— Journ. Trop. Med. Hyg., 1904, p. 75.
— The prevention of Malaria. London 1910.
RUGE, R., Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 28 und Verh. Deutsch. Kolonial-Kongr., 1902.
SCHAUDINN, F., Die Malaria in dem Dorfe „St. Michele di Leme“ in Istrien und ein Versuch zu ihrer Bekämpfung. Arb. Kais. Ges.-Amt, Bd. 21, H. 3.
SCHLAYER, C. W., Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 28.
SEIFFERT, H., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, 124, 1910.
SERGENT, ED. & ET., Résumé du rapport sur la compagne antipaludique organisée en 1902 à la gare de l'Alma (Est-Algérien). Ann. de l'inst. Pasteur, T. 17, p. 68, 1903.
— — Etudes épidémiol. et prophyl. du paludisme en Algérie en 1904. Ebenda, T. 19, Nr. 3.
— — Ann. Inst. Pasteur Année 22, Nr. 5, 1908.
SCHOO, H. J. M., Malaria in Noord-Holland etc., Haarlem 1905.
TRAVERS, E. A. O., Bericht usw. zur Bekämpfung der Malaria in Selangor. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 8, 213.
TSUZUKI, J., Ueber die sekundäre Infektion mit Fränkelschen Pneumokokken bei Malariakranken (Malariapneumonie). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1905, S. 442.
VAGEDES, Aerztliche Beobachtungen aus Deutsch-S.W.-Afrika mit besonderer Berücksichtigung der Infektionskrankheiten und der Kochschen Malariabekämpfung. Vierteljahresschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, 1903.
— Bericht über die Malariaexpedition in Deutsch-S.W.-Afrika. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 43, 1903.
— Die Malaria unserer Kolonien im Lichte der Kochschen Forschungen. Festschrift zum 60. Geburtstage von R. Koch, 1903, S. 177.
ZUR VERTH, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, Beih. 6, 1909.
WATSON, M., Journ. Trop. Med. Hyg., 1903, p. 368 u. 1. IV. 1905.
— Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 45.

WELLMAN, F. C., Brief conspectus of the trop. diseases common in the highlands of West Central Afrika. Journ. Trop. Med., 15. II. **1904**.
ZIEMANN, H., Beitrag zur Pathologie der warmen Länder mit besonderer Berücksichtigung der Kapverdischen Inseln. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1902**, S. 270.
— Menses Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 8, 329.

VII. Technik.

A. Blutuntersuchung.

a) **Anfertigung von Blutpräparaten.** I. Trockenpräparate. Nachdem man durch festes Umfassen eines Fingers und Streichen gegen den Venenstrom eine deutliche Blutstauung im Nagelglied dieses Fingers erzeugt hat, sticht man in die Rückenseite des Nagelgliedes — und nicht etwa in die Fingerkuppe, denn das ist zu schmerzhaft — ziemlich energisch mit einer ausgeglühten Nadel. Dann streicht man mit der hohen Kante eines gut gereinigten Objektträgers (PANSE) derart an dem ausgetretenen Bluttropfen entlang, daß die untere Kante vom Blut benetzt wird und sich zugleich an der hinteren (unteren) Fläche des Objektträgers ein 1 mm breiter Blutstreifen bildet. Dieser erste Objektträger wird sodann mit der unteren blutbeschickten Kante in einem Winkel von 45° auf einen gut gereinigten und in der Flamme abgesengten zweiten Objektträger aufgesetzt, so daß diejenige Fläche, welche den 1 mm breiten Blutstreifen trägt, nach rechts sieht. Der Blutstreif des ersten Objektträgers kommt auf diese Weise in Verbindung mit dem zweiten Objektträger, der erste Objektträger wird nach links (in der Pfeilrichtung, vgl. Fig. 74) auf dem zweiten Objektträger entlang geschoben (also über die Hand) und das Blut so ohne jeden Druck ausgebreitet. (Verfahren von JANCSO & ROSENBERGER).

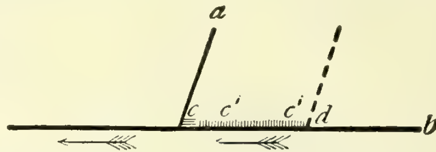


Fig. 74. *a* 1. Objektträger von der hohen Kante gesehen; *b* 2. Objektträger; *c* (wagerecht schraffiert) Blutstreifen auf der hinteren (unteren) Fläche des 1. Objektträgers; c^1 die bereits ausgebreitete Blutschicht (senkrecht schraffiert); *d* die Stelle, an der die punktierte Linie den Objektträger (*b*) trifft, zeigt den Fleck an, auf dem der 2. blutbeschickte Objektträger zuerst aufgesetzt wurde.

Wurde der Blutstreifen am 1. Objektträger zu breit und dick, so darf man das Blut nicht sofort in der eben angegebenen Weise auf dem zweiten Objektträger ausstreichen, sondern muß zunächst den ersten Objektträger ein oder zweimal mit der blutbeschickten hohen Kante senkrecht auf den zweiten Objektträger aufsetzen, damit das überflüssige Blut abläuft.

Fixiert werden Blutpräparate, nachdem sie lufttrocken geworden sind, durch 1 oder 2 Tropfen einer Mischung Aether und Alkohol (96 Proz.) zu gleichen Teilen. Sobald der Tropfen halb verdunstet ist, ist das Präparat auch schon fixiert. Ein längeres Liegenlassen in dieser Flüssigkeit ist nicht nötig.

II. Blutpräparate in dicker Schicht. Verfahren Ruge-Ross. Wie oben erwähnt, finden sich in den nach gewöhnlicher Weise ausgestrichenen Blutpräparaten — namentlich beim Tropenfieber — die Malariaparasiten manchmal so spärlich, daß sie überhaupt übersehen oder erst nach langem Suchen gefunden werden. Um hier die Arbeit des Suchens zu erleichtern, hat R. ROSS eine praktische Methode angegeben. Er nimmt nämlich einen recht großen, etwa 20 cmm fassenden Blutstropfen und streicht ihn in dicker Schicht aus. (Nach DEMPWOLFF darf die bestrichene Fläche nicht größer als 5×7 mm sein, sonst haftet die Blutschicht nicht ordentlich.) Diese dicke Schicht wird nicht fixiert, sondern die wässerige Farblösung direkt aufgegossen. Dadurch wird das Hämoglobin ausgezogen und das Präparat durchsichtig. Da aber beim Abspülen die Schicht trotz aller Sorgfalt leicht abschwimmt, so legt RUGE die

Präparate vor der Färbung in eine 1—2-proz. Formalinlösung, der $^1/_2$—1 Proz. Essigsäure zugesetzt ist. Durch dieses Verfahren wird das Hämoglobin ausgezogen und das Präparat zugleich fixiert. DEMPWOLFF endlich läßt die Blutpräparate 2—24 Stunden in einem Pappkasten trocknen und färbt ohne Härten und Wässern direkt mit Giemsalösung 15—20 Minuten lang. Kürzer als 2 Stunden darf die Trockenzeit nicht sein, sonst schwimmt das Präparat ab und bei längerem als 24-stündigem Trocknen schilfert es ab. Das leuchtend rote Chromatinkorn läßt die oftmals arg verzerrten Parasiten — das gilt namentlich für die Halbmonde — bald erkennen. In der gleichen Zeit lassen sich etwa $1^1/_2$mal so viel Tropfen als Ausstrichpräparate durchmustern. Das Verfahren von BRUG ist auf der nächsten Seite zu finden.

b) **Färbung der Blutpräparate.** I. Diagnosefärbung. Zu Diagnosezwecken ist die einfachste Färbung die beste. Das ist die Färbung mit der MANSONschen Methylenblaulösung.

Wasser 100 ccm (kochend)
Borax 5,0
Methylenblau med. pur. Höchst 2,0.

Die Lösung muß aber vor dem Gebrauch sehr stark verdünnt werden. Man gießt davon soviel in ein Reagenzglas, daß der Boden desselben etwa $^1/_2$ cm hoch bedeckt wird und füllt so lange Wasser nach, bis die blaue Flüssigkeitssäule das Licht eben gerade durchscheinen läßt. Mit dieser Lösung färbt man dann.

Die Stammlösung hat außerdem den großen Vorteil, daß sie nicht verdirbt, sondern daß ihre Färbkraft mit dem Alter zunimmt.

Es ist am bequemsten, den mit Malariablut bestrichenen Objektträger in ein mit dieser Lösung gefülltes Wasser- oder Becherglas zu tauchen. Dann kann man stets die Stärke der Färbung kontrollieren. Daneben stellt man sich ein Glas mit gewöhnlichem Wasser, in dem man das Präparat abspült. Im Durchschnitt ist ein frisches Trockenpräparat in der verdünnten MANSONschen Lösung in 10—15 Sekunden genügend gefärbt. Es sieht dann makroskopisch mattgrün aus. Ist es blaugrün geworden, so ist es bereits überfärbt.

In dem richtig gefärbten Präparat sehen die orthochromatisch gefärbten roten Blutkörperchen grün, die metachromatisch gefärbten graublau, die Kerne der weißen Blutkörperchen indigoblau bis violett, die Blutplättchen mattgraublau (mit verwaschenen Rändern), die kleinen ringförmigen Malariaparasiten schwarzblau und die großen Formen graublau bis dunkelblau aus. Das Plasma der weiblichen Gameten ist graublau bis dunkelblau, dasjenige der männlichen Gameten graugrün gefärbt. Das Pigment ist stets deutlich zu erkennen. Die basophile Körnung EHRLICHS erscheint intensiv blau (vgl. Taf. II, Fig. 98 bis 110).

Färbt man hingegen mit der unverdünnten MANSONschen Lösung, so erscheint alles blau in blau. Es muß dann in mit Essig angesäuertem Wasser (1 Tropfen Essigsäure auf 1 Glas voll Wasser) differenziert werden, um brauchbare Präparate zu erhalten.

Die eben angegebene Methode gibt aber nur gute Resultate bei frischen Trockenpräparaten und solchen, die nicht älter als 4 Wochen sind. Alte Präparate müssen mit einer 1-proz. Methylenblaulösung (+ 0,2 Proz. Soda) gefärbt werden. Man muß bei der Färbung alter Präparate sehr vorsichtig sein. Denn selbst die 1-proz. Lösung — nur einige Sekunden einwirkend — überfärbt sie manchmal schon, während sie andererseits bis zu 20 Sekunden einwirken muß, bis eine brauchbare Färbung erzielt ist. Denn alte Blutpräparate und namentlich solche, die aus den Tropen stammen, verändern ihre Färbbarkeit in einer unberechenbaren Art und Weise.

Außerdem färbt sich bei diesen alten Präparaten manchmal stellenweise die Plasmaschicht mit, so daß die roten Blutkörperchen als leuchtend gelbe Scheiben auf blauem Grunde erscheinen. In diesen hellgelben Scheiben liegen dann, deutlich abgehoben, die blauschwarzen respektive graublauen Parasiten. Derartige Präparate sind nicht elegant, aber leicht zu untersuchen, denn die Parasiten treten ganz außerordentlich deutlich hervor.

II. Die Romanowsky-Färbung. An der Verbesserung der ursprünglichen, recht unzuverlässigen ROMANOWSKYschen Färbung haben gearbeitet: ZIEMANN, NOCHT, LAVERAN, RUGE, MAURER, REUTER, LEISHMANN, WRIGHT und GIEMSA u. a. Die Färbung des Chromatins ist jetzt in jedem Falle sichergestellt, sobald die jetzt allgemein gebräuchliche GIEMSAsche Lösung benutzt wird.

Mit Hilfe dieser Methode, für die ein in bestimmter Weise eingestelltes Gemisch von wässerigem alkalischen Methylenblau und wässeriger Eosinlösung nötig ist, wird sowohl das Plasma als auch die Kernsubstanz der Malariaparasiten, das Chromatin, gefärbt. In einem gut gelungenen Präparat erscheinen dann die Malariaparasiten kobaltblau mit leuchtend rotem Chromatinkorn, die orthochromatisch gefärbten roten Blutkörperchen rosa, die polychromatisch gefärbten rotviolett oder purpurrot, die Kerne der Lymphocyten und mononukleären weißen Blutkörperchen dunkelviolett, diejenigen der polynukleären Leukocyten lila, das Plasma der Lymphocyten und der großen mononukleären Leukocyten himmelblau mit vereinzelten roten Stippchen, dasjenige der polynukleären graurot und die Blutplättchen dunkelviolett bis schwarzrot, ihr Rand wie ausgefasert. Dieser ausgefaserte Rand ist charakteristisch und wenn man auf ihn achtet, so kann man die Blutplättchen mit nichts anderem verwechseln. Eosinophile Granulationen kommen nur undeutlich zur Darstellung (vgl. Taf. II, Fig. 113—124).

Will man sich überzeugen, ob die Färbung gelungen ist, so untersucht man das Präparat zunächst mit schwacher Vergrößerung (Leitz Obj. 3). Erscheinen dann die Kerne der weißen Blutkörperchen violett, so ist auch das Chromatin gefärbt und das Präparat kann zur weiteren Untersuchung in Oel eingeschlossen werden.

Das färbende Prinzip der Romanowskyfärbung ist nach den Untersuchungen Giemsas Azur (Methylenazurchlorhydrat Höchst) und Eosin. Man nimmt 10 Tropfen der Giemsaschen Lösung auf 10 ccm Wasser und mit dieser Mischung färbt man. Schon nach einer Viertelstunde hat man dann die Chromatinfärbung. Man kann die Präparate aber auch ruhig 1—24 Stunden färben, ohne eine Ueberfärbung zu erhalten. Differenziert wird einfach mit destilliertem Wasser. Man kann auch unter dem Strahle der Wasserleitung waschen. Bei dieser Farbweise erhält man auch die Tüpfelung der von Tertianparasiten befallenen roten Blutkörperchen (vgl. Taf. I, Fig. 57 u. 58). Will man die Perniciosafleckung darstellen, so muß man auf 10 ccm Wasser 10 Tropfen einer 1-prom. Lösung von Kal. oder Natr. carbon. zusetzen. *Jede dieser Farblösungen ist stets frisch herzustellen.* Präparate, die älter als $^1/_4$ Jahr sind, lassen sich aber nur dann noch mit der Giemsaschen Lösung färben, wenn sie unter Chlorcalcium aufgehoben wurden. Eine ganz hübsche Doppelfärbung erzielt man, wenn man Blutpräparate, die mit verdünnter Mansonscher Lösung gefärbt sind, mit 1-proz. *alkoholischer* Eosinlösung nachfärbt. Dann treten namentlich die eosinophilen Zellen deutlich hervor. Chromatinfärbung fehlt natürlich.

Die *Fleckung* bei *Quartaninfektion*, die *Perniciosafleckung* und die *Tüpfelung* bei *Tertianinfektion* stellt Brug folgendermaßen her. Er tropft die Kiewiet de Jongesche Mischung: 0,04 Azur + 0,025 Eosin in 25 ccm Methylalkohol auf das Ende des Objektträgers neben das Blutpräparat. Sobald die Mischung mit der Blutschicht in Berührung kommt, verteilt sie sich rasch über das Präparat. Durch Zusatz eines Tropfens Wasser wird die Weiterverbreitung aufgehalten. Setzt man doppelt so viel Tropfen Wasser zu als man Tropfen Farblösung genommen hat, also 2:1, und breitet diese Mischung dann mit einem Glasstab über das Präparat aus, so erhält man nach 20—30 Minuten Färbedauer bei Tertianparasiten, die bis zu 24 Stunden alt sind, neben der Tüpfelung noch große Flecken wie bei der Perniciosafleckung außerdem einen roten Ring um den Parasiten; bei 12—24 Stunden alten Quartanparasiten 2—5 große Flecken, mitunter Tüpfelung, bei älteren Quartanparasiten nur noch undeutlich; bei Tropicaparasiten, und zwar namentlich bei den großen Ringen die Perniciosafleckung, um den Parasiten einen roten Ring. Die infizierten Blutkörperchen färben sich dunkler als die nicht infizierten. Diese Färbemethode eignet sich auch zur Färbung von Präparaten in dicker Schicht. Die Uebergangsstelle des Präparats zwischen einfacher Färbung mit Kiewiet de Jongescher Lösung und derjenigen mit verdünnter Lösung ist unbrauchbar.

In jüngster Zeit hat Schilling (Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 58, S. 264) einen kleinen Apparat angegeben, um mit Azur in statu nascendi färben zu können. Aus zwei nebeneinander befestigten graduierten Glasröhren laufen die Farblösungen durch einen Trichter aufs Präparat. Färbedauer 8—10 Minuten. Farbflotte nicht abgießen, sondern mit Wasser abspülen. 1) Stammlösung: Methylenblau med. Höchst 2,0, Borax 5,0, Wasser 93,0 g. Hiervon geben 2 Teile mit 98 Teilen Wasser die Farblösung. 2) Eosin B. Extra Höchst 0,2 auf 1000 Wasser.

c) **Herstellung von frischen (nativen) Blutpräparaten.** Man hält ein gut gereinigtes Deckgläschen gegen den aus dem Finger hervorquellenden Bluts-

tropfen, der in diesem Falle möglichst klein sein muß, und nimmt etwas Blut auf diese Weise ab. Dann läßt man das Deckgläschen auf einen gereinigten, in der Flamme fettfrei gemachten Objektträger fallen, legt ein Stückchen Fließpapier darüber und streicht sanft ein paar Mal über das Präparat, so daß das überflüssige Blut unter den Rändern des Deckgläschens hervortritt und gleich aufgesogen wird. Dann sind die Blutkörperchen unter dem Deckglas in einer Schicht ausgebreitet und die Parasiten erscheinen als blaßgraue größere oder kleinere Flecke mit verwaschenen Rändern. Enthalten sie bereits Pigment, so sind sie sofort zu erkennen. Fehlt das Pigment aber und sind die Parasiten sehr klein, so sind Verwechselungen mit aufliegenden Blutplättchen, Einrissen in das Blutkörperchenstroma und kleinen pulsierenden Vakuolen möglich.

B. Fangen, Züchten und Untersuchen der Stechmücken.

1. Fangen und Züchten der Stechmücken. Die Stechmücken fängt man am besten, wenn sie an Mauern oder Fensterscheiben sitzen. Man stülpt ihnen ein Reagenzglas über. Mit dem Netz sie zu fangen, ist nicht rätlich, weil man sie dabei immer etwas verletzt. Die besten Fundstätten in unseren Breiten sind Keller und Ställe und die beste Jahreszeit zum Fang ist der Herbst. Denn da trifft man die Mücken zu Hunderten in den genannten Lokalitäten an, in denen sie sich zur Ueberwinterung anschicken. Man muß natürlich neben dem Reagenzglas, das lediglich zum Fang dient, ein zweites größeres Glasgefäß mit sich führen, in das man die gefangenen Mücken zum Transport bringt. Dies Gefäß wird am besten oben mit Gaze verschlossen. Der Gazeverschluß muß aber eine Oeffnung haben, die so groß ist, daß man das Reagenzglas bequem durchstecken kann. Die Oeffnung selbst wird mit einem Wattepfropfen verschlossen. In das Gefäß bringt man etwas Reisig.

Besser und bequemer ist das von Nocht angegebene Fangröhrchen, das die nebenstehende Figur zeigt. Das Röhrchen ist nach dem Prinzip der Fliegenfallen konstruiert und hat den Vorteil, zugleich als Fanginstrument und Aufbewahrungsraum zu dienen. Es wird mit seinem unteren Ende einfach über die sitzende Mücke gestülpt.

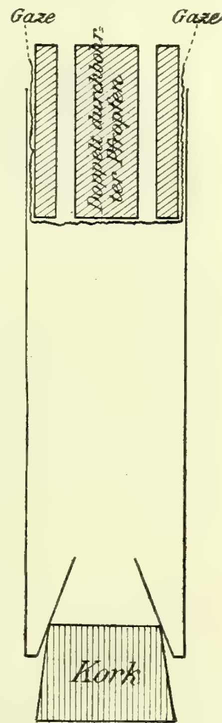


Fig. 75. Nochts Fangröhrchen für Mücken im Durchschnitt. (Gez. vom Verf.)

Das Röhrchen ist aus ziemlich dickem Glas hergestellt und oben und unten mit Pfropfen verschließbar. Der obere Propfen ist einfaeh oder doppelt durchbohrt, damit Luft eindringen kann. Er wird mit einer Lage Gaze umwickelt, damit die Mücken nicht durch die Bohrlöcher entweichen können. An Stelle der Umwicklung des Pfropfens mit Gaze kann man auch etwas Reisig durch die Bohrlöcher stecken. Dann dringt immer noch genügend Luft ein und die Mücken können doch nicht durch die schmalen, übrig bleibenden Spalten entweichen. Außerdem können sich die gefangenen Mücken auf das Reisig setzen. Watteflocken, an denen sich die Mücken festhalten sollen, in die Röhrchen zu bringen, empfiehlt sich nicht, weil die Mücken mit den Beinen darin haften bleiben. Ebensowenig darf man Wasser — und wenn es nur einige Tropfen sind — in das Röhrchen bringen, weil die Mücken dann leicht mit ihren Flügeln an den feuchten Glaswänden kleben bleiben und sterben. Der untere Pfropfen ist ein Korkstöpsel, der beim Fang abgenommen, beim Transport wieder aufgesetzt wird und so das Röhrchen schließt. Solange man beim Fang das Röhrchen so hält, daß der eingebogene Boden sich unten befindet, fliegt nie eine der gefangenen Mücken heraus, weil sie nicht über den Rand dieses eingebogenen Bodens hinausgehen.

Zu weiteren Versuchszwecken braucht man einen gazebezogenen, viereckigen Käfig, der so groß sein muß, daß ein kleiner Vogelbauer bequem Platz darin hat (vorausgesetzt, daß man mit dem Proteosoma experimentieren will und das wird in Deutschland weitaus am meisten der Fall sein). In diesem Gazekäfig muß eine Schale mit Wasser, das täglich zu wechseln ist, sich befinden, damit diejenigen Stechmücken, die Blut gesogen haben, jederzeit ihre Eier ablegen können.

Will man die Anopheline saugen lassen, so ist es am besten, den entblößten Vorderarm des Malariakranken in den Gazekäfig halten zu lassen. In der Dämmerung saugt die Anopheline dann ziemlich leicht. Etwas schwerer ist der Culex zum Saugen zu bringen, vorausgesetzt, daß es sich um Exemplare handelt, die sich schon zur Ueberwinterung eingerichtet haben. Diese Tiere müssen erst bei ziemlich hohen Temperaturen (24—30° C) gehalten werden, damit sie ihr Winterfett aufzehren, sonst saugen sie nicht. M a n d a r f d i e T i e r e a b e r n i c h t u n m i t t e l b a r i n d i e s e h o h e n W ä r m e g r a d e b r i n g e n , s o n s t s t e r b e n s i e a b. Haben nun Culex resp. Anopheline gesogen, so bringt man sie in besondere, gazeüberzogene Gläser, in denen sich ein Schälchen mit Wasser und etwas Reisig befindet. Diese Gläser werden mit dem Datum des Blutsaugens usw. versehen, damit man die einzelnen Entwickelungsstadien der Malariaparasiten verfolgen kann. Während man nun die Culex monatelang mit Zuckerwasser, dem etwas Sherry zugesetzt ist, und mit Apfelschnitten ernähren kann, brauchen die Anophelinen zu ihrer weiteren Erhaltung aller 2—3 Tage eine Mahlzeit von Blut. VAN DER SCHEER hat sie an Kaninchen saugen lassen und damit 30 Tage lebend in der Gefangenschaft gehalten.

Experimentiert man mit Proteosoma, so darf man die Culices nicht an Vögeln mit starker Proteosoma-Infektion saugen lassen, sonst sterben die Mücken an ihrer Malariainfektion. Man tut gut, Vögel zu wählen, die etwa 2—3 Parasiten in einem Präparat erkennen lassen.

Das Züchten der Mücken aus dem Ei hat beim Culex keine Schwierigkeiten, wohl aber beim Anopheles. Man tut am besten, von dem Wasser desjenigen Tümpels, in dem man Anopheleslarven gefunden hat, dem künstlichen Bruttümpel täglich etwas zuzusetzen oder das Wasser täglich zu wechseln, sonst gelingt die Züchtung nur unter den größten Schwierigkeiten.

Will man sich Mücken zu Demonstrationszwecken aufheben, so legt man sie in Kanadabalsam, noch besser in Cedernöl, in einen hohlgeschliffenen Objektträger ein. Mücken, die auf weite Strecken verschickt werden sollen, müssen in Spiritus liegen. Die betreffenden Flaschen müssen bis an den Pfropfen gefüllt sein, der nach Art der Weinflaschen umsiegelt werden muß, damit der Alkohol möglichst wenig verdunsten kann und so ein Durchschütteln der Flüssigkeit unmöglich wird.

2. D a s P r ä p a r i e r e n d e r S t e c h m ü c k e n. Ich werde nur die Präparation derjenigen Teile besprechen, die bei der Untersuchung auf Malariaparasiten in Frage kommen. Die beigegebene Abbildung 76 zeigt die Baucheingeweide einer gesunden weiblichen Mücke. Der lang ausgezogene Schlauch auf der rechten Seite ist die Speiseröhre (*a*), an die sich der spindelförmige Magen (*b*) anschließt. Der gewundene Darm (*d*) setzt sich unmittelbar an ihn an. Dicht unterhalb des Magens münden fünf schlangenartige Gebilde (*c*) in den Darm. Es sind das die sogenannten MALPIGHIschen Schläuche, die die Stelle der Nieren vertreten und nach dem italienischen Anatomen MALPIGHI genannt sind, der sie bereits vor 200 Jahren entdeckt hat. Nicht weit von der Ausmündungsstelle des Darmes liegen die beiden Eierstöcke (*e*).

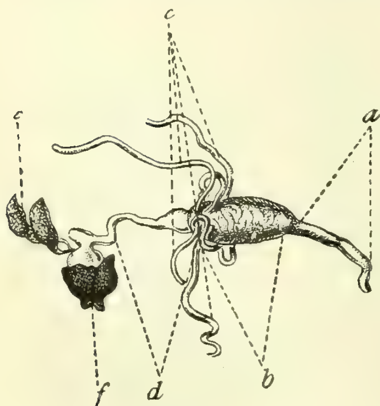


Fig. 76.

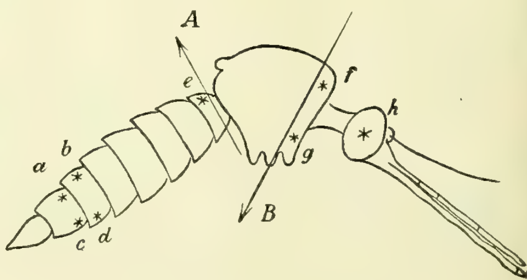


Fig. 77. (Nach EYSELL.)

Fig. 76. Eingeweide einer gesunden Mücke. 15mal vergrößert. Nach einem Präparat des Verfassers.

Die eben besprochenen Eingeweide lassen sich leicht bei makroskopischer Betrachtung aus der Mücke herausziehen, während man die Speicheldrüsen nur unter dem Mikroskop herauspräparieren kann.

Wenn man Magen und Darm einer Mücke untersuchen will, so braucht man nur zwei gewöhnliche Präpariernadeln dazu. Damit legt man das Tier auf die Seite und in einen großen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung auf einen Objektträger, schiebt Flügel und Beine beiseite oder knipst sie ab und sticht dann mit der einen Präpariernadel den Thorax an, während man mit der anderen den letzten Leibesring vorsichtig abquetscht und ebenso vorsichtig vom vorletzten abzieht*). Man tut gut, zu diesem Zwecke die den letzten Leibesring fassende Nadel etwas abzustumpfen oder umzubiegen, damit man nicht in die Leibeshöhle sticht. Beim Abziehen des letzten Leibesringes bemerkt man sofort, daß an ihm zwei kleine weiße, eben noch sichtbare Flöckchen hängen bleiben — die beiden Eierstöcke**) — und daß nur noch ein feiner weißer Faden, der Darm, an dem man bei frisch getöteten Mücken noch sehr gut die peristaltischen Bewegungen beobachten kann, den Zusammenhang mit dem übrigen Leib herstellt. Durch weiteres sorgfältiges Anziehen und Wiedernachlassen des letzten Leibesringes zieht man bald ein Gewirr von feinen weißen Fäden, die Malpighischen Schläuche, heraus und hat nun darauf zu achten, daß beim weiteren Abziehen des letzten Leibesringes nicht etwa der Darm abreißt. Fühlt man, daß die Spannung zu groß wird und fürchtet man ein Abreißen des Darmes, so muß man mit der ersteren Nadel den Thorax vom Leibe abquetschen und dadurch zugleich die Speiseröhre durchtrennen, damit der Darm nicht abreißt. Geschieht das trotzdem, so ist das Präparat fast immer verloren und es gelingt nur selten, den Magen in toto noch frei zu präparieren. Hat man aber den Thorax abgetrennt, so faßt man sodann mit der zweiten Nadel den ersten Leibesring und zieht mit der anderen Nadel die Eingeweide am letzten Leibesring heraus, wenn sich das nicht gleich beim Abquetschen des Thorax bewerkstelligen ließ. Ist das Präparat gelungen, so sieht man bei schwacher Vergrößerung den Magen — Leitz Obj. 3 — bedeckt von den Malpighischen Schläuchen liegen und überzogen von einem Netz von feinen Tracheen.

Das Herausziehen der Eingeweide muß auf einer dunklen Unterlage gemacht werden, damit die bei auffallendem Lichte weiß erscheinenden Eingeweide deutlich hervortreten.

Will man die ersten Anfänge der Cystenbildung am Magen von Mücken, die malariaparasitenhaltiges Blut gesogen haben, zur Ansicht bringen, so muß man den blutgefüllten Magen präparieren. Denn selbst bei hohen Temperaturen ist nach 48 Stunden — und da sind die ersten Anfänge der Cystenbildung an der äußeren Mückenmagenwand schon vorhanden — das gesogene Blut noch nicht verdaut. Das ist regelmäßig beim Genus Culex der Fall. Da findet man manchmal noch am vierten Tag Reste des gesogenen Blutes im Magen, während eine Anopheline das gesogene Blut etwa nach 48—60 Stunden verdaut hat.

An dem als ovaler schwarzroter Körper erscheinenden blutgefüllten Magen kann man aber die kleinen Cysten nicht erkennen. Man muß also das Blut aus dem Magen entfernen. Das macht man so, daß man zunächst das Präparat in sehr viel Kochsalzlösung aufschwemmt, dann ein Deckgläschen mit einer Kante in der Nähe des Präparates auf den Objektträger aufsetzt und vorsichtig auf den blutgefüllten Magen fallen läßt. Dabei platzt der Magen und es tritt etwas Blut aus. (Platzt der Magen nicht gleich von selbst, so muß man ihn mit einer Nadel anstechen.) Nun setzt man soviel Kochsalzlösung zu, daß das Deckgläschen auf dem Präparat schwimmt und leicht — ohne das Präparat zu zerren — abgeschoben werden kann. Dann läßt man, sobald wieder reichlich Kochsalzlösung zugesetzt ist, das Deckgläschen in der angegebenen Weise wieder auf das Präparat fallen und wiederholt diese Manipulation so oft, bis der Magen blutleer geworden ist. Dann kann man die kleinen Cysten mit $^1/_{12}$ Immersion erkennen. Hat man aber zu wenig Kochsalz-

*) Eysell schneidet den Leib bei dem Pfeil *A* ab, zieht den 6. u. 7. Leibesring (Fig. 77, *a*—*c*, *b*—*d*) dann voneinander ab, hält den 1. Leibesring bei *e* (Fig. 77) fest und zieht die Eingeweide am 7. Leibesring heraus.

**) Nur bei Mücken, bei denen die Entwickelung der Eier noch nicht im Gange ist, sind die Eierstöcke so klein. Sind die Eier befruchtet und hat ihre Entwickelung bereits begonnen, so können die Eierstöcke fast die ganze Bauchhöhle erfüllen.

lösung genommen, so wird der Magen beim Abschieben des Deckgläschens entweder zu einer Wurst zusammengerollt oder zerrissen. Die Untersuchung wird dann erheblich schwieriger, weil das Wiederausbreiten des zusammengerollten Magens viel Mühe macht und außerdem bei diesen Manipulationen die kleinen Cysten vom Magen abgestreift werden können. Die einzelnen Stücke des zerrissenen Magens werden außerdem manchmal auf die verkehrte Seite gedreht und die an der Außenwand des Magens erscheinenden Cysten kommen dann nicht zur Beobachtung.

Kleine Schwierigkeiten entstehen auch, wenn man die Eingeweide von Mücken, die in der Entwickelung befindliche Eier tragen, untersuchen will*). Bei diesen können nämlich die Eierstöcke bis auf das 8- und 10-fache ihres ursprünglichen Volumens vergrößert sein. Hat man bei solchen Exemplaren den letzten Leibesring abgequetscht und den Darm herausgezogen, so klemmt sich in den vorletzten Leibesring eine dicke, gelbweiße Masse fest. Das sind die vergrößerten Eierstöcke. Einfach herausziehen in der oben angegebenen Weise lassen sie sich nicht. Man muß vielmehr den abgequetschten letzten Leibesring loslassen und mit der Präpariernadel vorsichtig drückend vom Thorax her den Leib entlang streichen. Auf diese Art drückt man die vergrößerten Eierstöcke heraus und das weitere Herausziehen der Eingeweide geht dann leicht von statten.

Hinzufügen will ich noch, daß das Herausziehen der Eingeweide bei einer Mücke, die länger als 24 Stunden tot ist, fast regelmäßig mißlingt. Man kann mit Aussicht auf Erfolg nur frisch getötete Mücken — ein Tropfen Aether genügt zum Töten — präparieren.

Will man sich frische Präparate von Mückeneingeweiden aufheben, so braucht man das in Kochsalzlösung liegende Präparat nur dick mit Glyzerin zu umranden. Das Glyzerin mischt sich dann allmählich der Kochsalzlösung bei. Diese mit Asphaltlack zu umrandenden Präparate halten sich einige Jahre. Nur muß bemerkt werden, daß die kleinen, pigmenthaltigen Cysten, die noch keine Sichelkeime enthalten, nicht hyalin bleiben, sondern ein gekörntes Aussehen bekommen.

Sehr viel schwieriger als das Herausziehen der Eingeweide ist das Präparieren der beiden im Prothorax gelegenen Speicheldrüsen.

Nachdem man die Baucheingeweide präpariert hat, trennt man mit einem kleinen, bauchigen Skalpell zunächst die ganze Rückenhälfte des Thorax einschließlich der Flügel durch einen Schnitt, der dem oberen Halsrand parallel geht, ab (in Fig. 78 durch die punktierte Linie angedeutet). Dann sticht man mit der einen Präpariernadel den Thoraxrest an, mit der anderen faßt man den Kopf und luxiert ihn so lange dorsalwärts, bis sich der Hals von dem Thoraxrest trennt.

Zu dieser Präparation muß die Mücke auf die Seite gelegt werden. Kopf und Hals müssen dabei in Zusammenhang bleiben. Betrachtet man dieses Kopf-Halsstück bei schwacher Vergrößerung, so sieht man die Enden einzelner fein gekörnter Schläuche, der Speicheldrüsen, am unteren Rande des Halses hervorragen. Ist das Präparat besonders gut gelungen, so können schon jetzt einzelne Schläuche der Speicheldrüsen fast vollständig entwickelt sein. Nun schneidet man den Kopf quer durch, so daß nur das dem Hals anliegende Segment übrig bleibt und präpariert von jetzt ab die Speicheldrüsen unter dem Mikroskop heraus. Dazu setzt man die eine Nadel in die Mitte des Halses, da wo dieser in den Kopf übergeht und versucht mit der anderen die Speicheldrüsen aus dem sie umgebenden Gewebe herauszuziehen. Hat man bis dahin die Arbeiten in ziemlich reichlicher Menge physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen, um die Speicheldrüsenschläuche, die sich leicht überall in dem umgebenden Gewebe verstecken, aufzuschwemmen und dadurch sichtbar zu machen, so muß man nunmehr das völlige Freipräparieren in möglichst wenig Flüssigkeit vornehmen. Das Präparat darf eben nur noch gut feucht sein. Denn sonst kleben die kleinen Objekte, um die es sich nun handelt, an der Präpariernadel fest und gehen verloren, oder sie weichen der zufassenden Nadel beständig aus.

Ist das Präparat sehr gut gelungen — und das ist selten — so erhält man die beiden Speicheldrüsen (mit ihren 6 Schläuchen), an ihrem gemeinschaftlichen Ausführungsgang hängend, zusammen. Für gewöhnlich aber wird dieser

---

*) Die Stechmücken legen ihre Eier gewöhnlich 2—4 Tage nach dem Blutsaugen ab.

Ausführungsgang zerrissen und man bekommt die Speicheldrüsen nur einzeln heraus.

Eine unversehrte Speicheldrüse besteht aus zwei großen langen Seitenschläuchen, die deutlich Drüsenläppchen erkennen lassen und einem kürzeren Mittellappen, dessen Gewebe granuliert erscheint. Jeder der drei Schläuche oder Lappen hat einen besonderen Ausführungsgang.

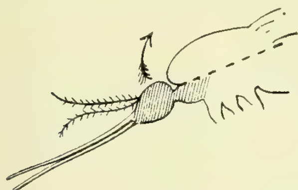


Fig. 78.

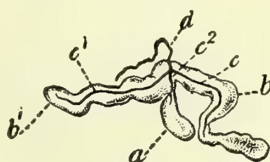


Fig. 79.

Fig. 78. Präparation der Speicheldrüsen. Die punktierte Linie gibt die Schnittführung zur Abtrennung der Rückenhälfte des Thorax an, der Pfeil die Richtung, in der der Kopf luxiert werden muß. Das schraffierte Stück muß von dem Thoraxrest abgetrennt werden. (Nach einer Zeichnung des Verf.)

Fig. 79. Eine der paarigen Speicheldrüsen einer Anopheline. 25mal vergrößert. Schematisch. *a* Mittellappen; *b*, b^1 Seitenlappen; c—c^2 Ausführungsgänge der einzelnen Lappen; *d* gemeinschaftlicher Ausführungsgang. (Gez. vom Verf.)

Diese drei vereinigen sich zu einem gemeinschaftlichen Ausführungsgang und dieser wiederum vereinigt sich mit dem entsprechenden gemeinschaftlichen Ausführungsgang der anderen Drüse. Der so gebildete Hauptausführungsgang mündet in den obersten Teil der Speiseröhre.

Die Präparation der Speicheldrüsen muß, solange es sich um Arbeiten mit bloßem Auge handelt, auf einer weißen Unterlage gemacht werden, damit die gefärbten dunklen Hals- und Kopfteile der Mücke deutlich hervortreten.

Ein besonderes Präpariermikroskop hat man nicht nötig. Man gewöhnt sich sehr rasch an das Arbeiten im umgekehrten Bild und wenn man die unterste Linse des Objektivs (Leitz, Nr. 3) abschraubt, hat man eine so schwache Vergrößerung, daß man bequem mit den Präpariernadeln arbeiten kann. Recht angenehm zum Auflegen der Hände sind dabei Stützplatten, die sich leicht am Tisch eines jeden Mikroskopes anbringen lassen. Denn der Platz auf dem kleinen Tisch ist ziemlich beschränkt, auch wenn man den Objektträger längs und nicht wie gewöhnlich quer legt.

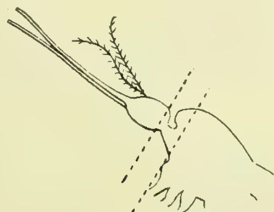


Fig. 80.

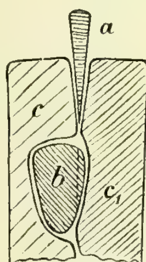


Fig. 81.

Fig. 80. Die punktierten Linien geben die Schnittführung an. (Nach einer Zeichnung des Verf.)

Fig. 81. (Nach Eysell.) *a* Messerklinge, *b* Mückenleib im Durchschnitt, *c* Sonnenblumenmark, c^1 Kork.

Da es nun aber trotz aller Vorsicht vorkommen kann, daß man bei der Präparation der Speicheldrüsen nur eine herausbekommt, oder daß der Mittellappen, in dem die Sichelkeime vorwiegend angehäuft sind, auch noch gerade zerstört wird, so muß man ein anderes Verfahren zur Präparation vermutlich

infizierter Speicheldrüsen anwenden können, wenn es darauf ankommt, nachzuweisen, ob die Drüsen überhaupt infiziert sind oder nicht. Auch noch ein anderer Umstand verlangt ein sicheres Verfahren. Ich habe nämlich wiederholt die Beobachtung gemacht, daß Sichelkeime nur in dem Mittellappen der einen Speicheldrüse angehäuft waren, während der andere frei davon war und in den beiden Seitenlappen, jederseits ebenfalls keine Sichelkeime nachzuweisen waren. Aus diesem Grunde muß man also ein Verfahren haben, das stets gestattet, beide Mittellappen auf Sichelkeime zu untersuchen.

Ich gehe in einem solchen Falle folgendermaßen vor: Thorax und Hals werden derart durch einen Schnitt voneinander getrennt, daß der Prothorax am Halse hängen bleibt. Ebenso wird der Hals so vom Kopfe getrennt, daß noch ein schmales Segment des Kopfes am Halse hängen bleibt. Auf diese Art sind beide Speicheldrüsen in dem Hals-Prothoraxteil eingeschlossen. Dieses Stück wird nun mit zwei Präpariernadeln in physiologischer Kochsalzlösung zerzupft, ein Deckglas aufgelegt, dieses ein paarmal ziemlich kräftig auf das Präparat gedrückt und das Ganze einige Augenblicke erwärmt. Dann treten die Sichelkeime aus den zerquetschten Drüsenteilen aus und können leicht aufgefunden werden (vgl. Fig. 80).

Das Verfahren hat außerdem den Vorzug der Schnelligkeit und kann auch noch mit Erfolg angewendet werden, wenn die zu untersuchende Mücke schon 24—36 Stunden tot und etwas eingetrocknet oder angefault ist. Denn so lange bleiben zwar die Sichelkeime lebendig, die Speicheldrüsen aber lassen sich nicht mehr aus dem bereits veränderten Geweben herauspräparieren. Ein ebenfalls empfohlenes Verfahren: die Sichelkeime durch Druck auf den Kopf zu entleeren, ist unzuverlässig, weil man auf diese Art nur diejenigen Sichelkeime erhält, die gerade in dem Hauptausführungsgang der Speicheldrüse und im Stachel liegen.

Will man sich frische Präparate von infizierten Speicheldrüsen aufheben, so verfährt man wie auf Seite 316 angegeben. Die Speichelkeime verlieren aber auf Glyzerinzusatz ihre scharfen Linien, schrumpfen und zerfallen in kurzer Zeit.

Eysell präpariert die Speicheldrüsen folgendermaßen heraus. Nachdem er den Hals durch Zusammendrücken des Thorax mit einer Nadel genügend hat hervortreten lassen, wird durch einen Schnitt, der entsprechend dem Pfeil *B* zu führen ist (vgl. Fig. 77), der vorderste Teil der Brust einschließlich Hals und Kopf vom Rumpfe getrennt. „Jetzt zieht man von dem Punkte *g* und *f* aus das Bruststück bis zu seinem Ansatze am Kopfe auseinander, fixiert diesen dann durch eine im Punkte *h* eingestochene Nadel und streicht mit der zweiten Nadel die am Boden der Mundhöhle (Hypopharynx) hängenden Giftdrüsen ab.“

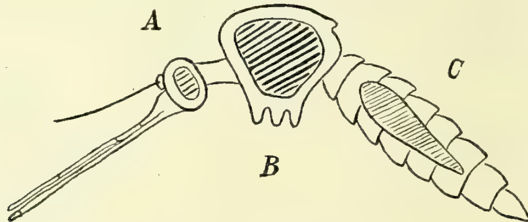


Fig. 82. (Nach Eysell.)

Um gute Schnitte von in Alkohol konservierten Stechmücken zu erhalten, eröffnet Eysell, ehe er die Tiere in Celloidin einbettet, alle drei Körperhöhlen, damit die Celloidinmasse, für welche die Chitinhülle der Mücken undurchdringlich ist, eindringen kann. Dabei verfährt er wie folgt. Die der Beine und Flügel beraubte Mücke wird zwischen ein Stück feinsten Korkes und ein Stück Sonnenblumenmark geklemmt. Da der Kork weniger nachgiebig als das Sonnenblumenmark ist, so wird der Mückenleib mehr in das Sonnenblumenmark hineingequetscht und so entstehen Lagerverhältnisse wie auf Fig. 81. Die durchschneidende alkoholbefeuchtete Messerklinge schneidet je bloß eine Kalotte vom Kopf, Thorax und Abdomen weg. Die Mücke sieht dann aus wie in Fig. 82. Die Halseingeweide sind natürlich ganz unberührt und auch der Magendarmkanal wird in den meisten Fällen nicht getroffen sein. Nun gelingt es unschwer, die Tiere mit Celloidinlösung zu durchtränken.

Literatur.

Brug, Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, Deel 50, p. 716.
Dempwolff, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, 435.
Eysell, Wie weist man Hämospor. im Culicidenleib nach? Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1902**, S. 160.
Giemsa, Färbemethoden für Malariaparasiten. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 31, 429, **1902**, vgl. auch S. 14.
Koch, Ueber die Entwickelung der Malariaparasiten. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 32, **1899**.
Leishman, The Applicat. of Romanowsky Stain in Malaria. Brit. med. journ., **1901**, p. 635.
Maurer, Die Tüpfel. d. Wirtszelle d. Tertianparas. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 28, 115, **1900**.
Nocht, Zur Färbung der Malariaparasiten. Ebd., Bd. 25, 769, **1899**.
Panse, Chromatinfärbung. Ebd., Bd. 30, 804, **1901**.
Rees, Malaria its Parasitology etc. The Practitioner, Spec. Mal. Numb., March **1901**.
Reuter, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 30, 249.
Ross, R., Thompson Yates laborat. Rep., Vol. 5, 1, **1903**.
Ruge, Ein Beitrag zur Chromatinfärbung. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 33, 178, **1900**; Deutsche med. Wochenschr., **1903**, S. 205.
— Einführung in das Studium der Malariakrankheiten, **1906**.
Wright, The Journ. of Medic. Research., Vol. 7, Nr. 1, **1902**.
Ziemann, Ueber Malaria und andere Blutparasiten, **1898**.

Erklärung der Tafeln.

Tafel I und II.

Fig. 1—47. **Methylenblaufärbung** (verdünnte Mansonsche Lösung).
„ 1—16 und Fig. 22. Tertianparasiten.
„ 1. Kleiner Tertianring.
„ 2 und 3. Halberwachsene Tertianparasiten. Wirtsblutkörperchen vergrößert.
„ 4—7. Erwachsene, in Teilung begriffene Tertianparasiten. Substanz des vergrößerten Wirtsblutkörperchens nur noch angedeutet.
„ 8. Teilungs-(Morula)form.
„ 22. Aufgelöste Teilungsform. 15 junge Parasiten.
} Schizonten.
„ 9. Halberwachsener Tertiangamet (♀) (großer Tertianring) in vergrößertem Wirtsblutkörperchen,
„ 10—12. Fast erwachsene Tertian-Makrogameten (♀) in stark vergrößerten Wirtsblutkörperchen.
„ 13. Erwachsener Tertian-Makrogamet (♀).
„ 14. Fast erwachsener Tertian-Mikrogametocyt (♂) in stark vergrößertem Blutkörperchen.
„ 15 und 16. Erwachsene Mikrogametocyten (♂).
} Gameten.
„ 17—21 und 23, 24. Quartanparasiten.
„ 17. Quartanring.
„ 18. Mittelbreites Quartanband.
„ 19 und 20. Sich zur Teilung anschickende Quartanparasiten.
„ 21. Aufgelöste Teilungsform. 10 junge Parasiten.
} Schizonten.
„ 23. Fast erwachsener Quartan-Makrogamet (♀).
„ 24. Erwachsener Quartan-Makrogamet (♀).
} Gameten.
„ 25—47. Tropicaparasiten.
„ 25. Kleiner Tropenring.
„ 26—29. Mittlere Tropenringe.
„ 30 und 31. Große Tropenringe.
„ 32—35. Halberwachsene Tropenfieberparasiten.
„ 36 und 37. Fast erwachsene Tropenfieberparasiten.
„ 38. Teilungs-(Morula)form des Tropenfieberparasiten.
„ 39 und 40. Aufgelöste Teilungsformen des Tropenfieberparasiten.
} Schizonten.
„ 41—46. Halbmonde.
„ 47. Erwachsener fertiger Tropica-Makrogamet ♀.
} Gameten.
„ 48—95. **Romanowskyfärbung.**
„ 48—72. Tertianparasiten.

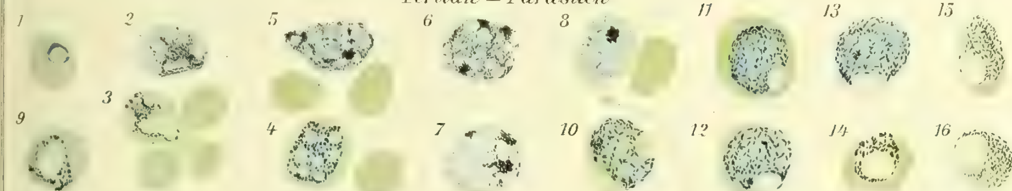
Fig. 48—53. Kleine Tertianringe.
„ 54—58. Halberwachsene Tertianparasiten in stark vergrößerten und abgeblaßten Wirtsblutkörperchen.
„ 57 und 58 mit der Tüpfelung der befallenen Blutkörperchen
„ 59 und 60. Beginnende Chromatinteilung. Wirtsblutkörperchen stark vergrößert. } Schizonten.
„ 61 und 62. Vollendete Chromatinteilung. Bei 61 nur noch ein Rest des Wirtsblutkörperchens sichtbar.
„ 63. Aufgelöste Teilungsform, junge Tertianparasiten (Merozoiten).
„ 64—69. Entwickelung der Tertian-Makrogameten (♀).
„ 70. Erwachsener Tertian-Mikrogametocyt (♂). } Gameten.
„ 71 und 72. Teilungsform (Schizont) und Makrogamet (♀) zusammen in einem Blutkörperchen.
„ 73—81. Quartanparasiten.
„ 73. Quartanring.
„ 74. Schmales Quartanband.
„ 75. Breites Quartanband. } Schizonten.
„ 76—78. Beginnende Chromatinteilung.
„ 79—80. Sich zur Teilung anschickende Quartanparasiten.
„ 81. Erwachsener Makrogamet (♀).
„ 82—95. Tropicaparasit.
„ 82. Kleiner Tropenring zum mittleren übergehend.
„ 83. Mittlerer Tropenring.
„ 84. Großer Tropenring. } Schizonten.
„ 85. In Teilung begriffener Tropenfieberparasit.
„ 86. Aufgelöste Teilungsform. 28 junge Parasiten.
„ 87—95. Entwickelung der Tropica-Gameten (Halbmonde).
„ 89 und 90. Makrogameten (♀).
„ 91 und 92. Mikrogametocyten (♂). } Gameten.
„ 93. Mikrogametocyt (♂), Spindel.
„ 94 und 95. Freie Sphären (♀) Makrogameten.
„ 96. Gehirnausstrich eines an Febris comatosa Verstorbenen. (Romanowskyfärbung). Schwache Vergrößerung. Die schlangenähnlichen, pigmentierten Gebilde sind die von Parasiten erfüllten Gehirnkapillaren.
„ 97. Zeigt eine solche mit Parasiten erfüllte Kapillare bei starker Vergrößerung.
„ 98—124. **Blutelemente.**
„ 98—112. Methylenblaufärbung. (Verdünnte Mansonsche Lösung.)
„ 98 und 99. Polynukleäre Leukocyten.
„ 100—102. Kleine Lymphocyten.
„ 103 und 104. Große Lymphocyten.
„ 105 und 106. Große Mononukleäre.
„ 107. Blutplättchen.
„ 108. Metachromatisch gefärbtes rotes Blutkörperchen.
„ 109. Kernhaltiges rotes Blutkörperchen.
„ 110. Basophil gekörntes rotes Blutkörperchen.
„ 111 und 112. Makrophagen aus der Milz, und zwar in Fig. 111 mit Malariaparasiten und Pigment und 112 nur mit Pigment.
„ 113—124. Romanowskyfärbung.
„ 113 und 114. Polynukleäre Leukocyten.
„ 115. Kleiner Lymphocyt.
„ 116 und 117. Große Lymphocyten.
„ 118. Großer mononukleärer Leukocyt, feinste Pigmentkörnchen führend.
„ 119. Eosinophile Zelle.
„ 120. Kleine Blutplättchen.
„ 121. Große Blutplättchen.
„ 122. Polychromatisch gefärbtes rotes Blutkörperchen.
„ 123 und 124. Kernhaltige rote Blutkörperchen.

Tafel III.

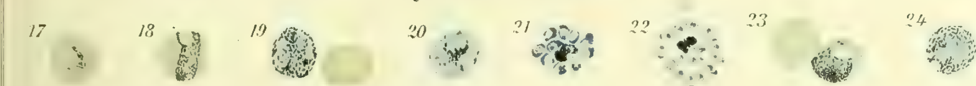
Flügel verschiedener Anophelinen. Stark vergrößert. (Nach Dönitz.)

Fig. 1. Flügel von Anopheles hebes mit Schuppen.
„ 2. „ „ „ vagus ohne Schuppen.
„ 3. „ „ „ punctulatus mit Schuppen.
„ 4. „ „ „ merus mit Schuppen.
„ 5. „ „ „ pseudopictus mit Schuppen.
„ 6. Kopf „ „ punctulatus.

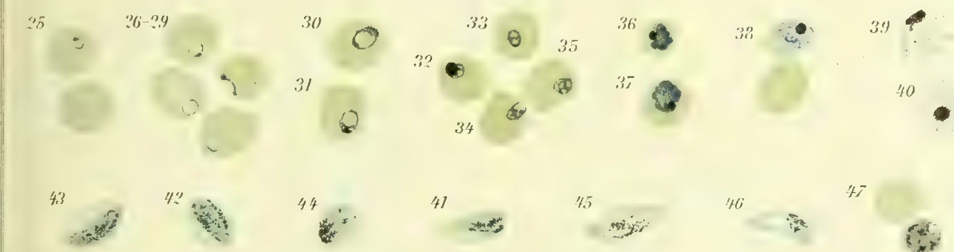
Tertian — Parasiten



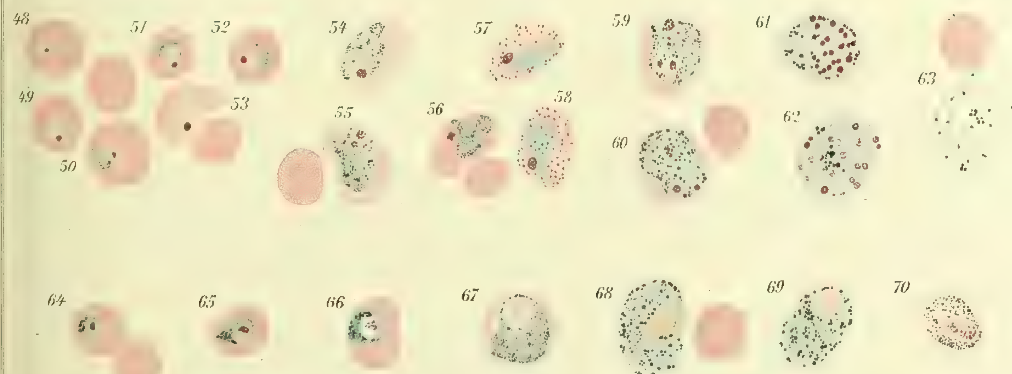
Quartan-Parasiten



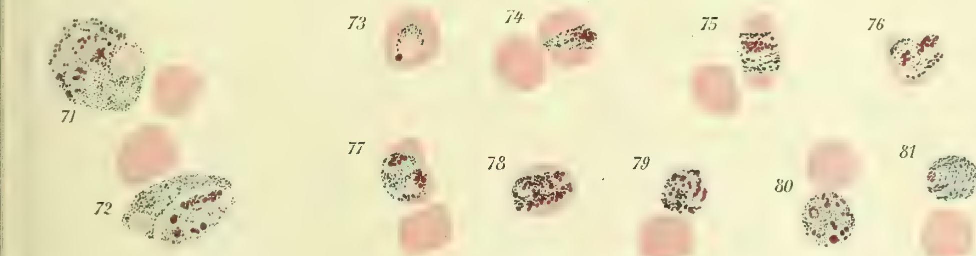
Tropica-Parasiten



Tertian — Parasiten

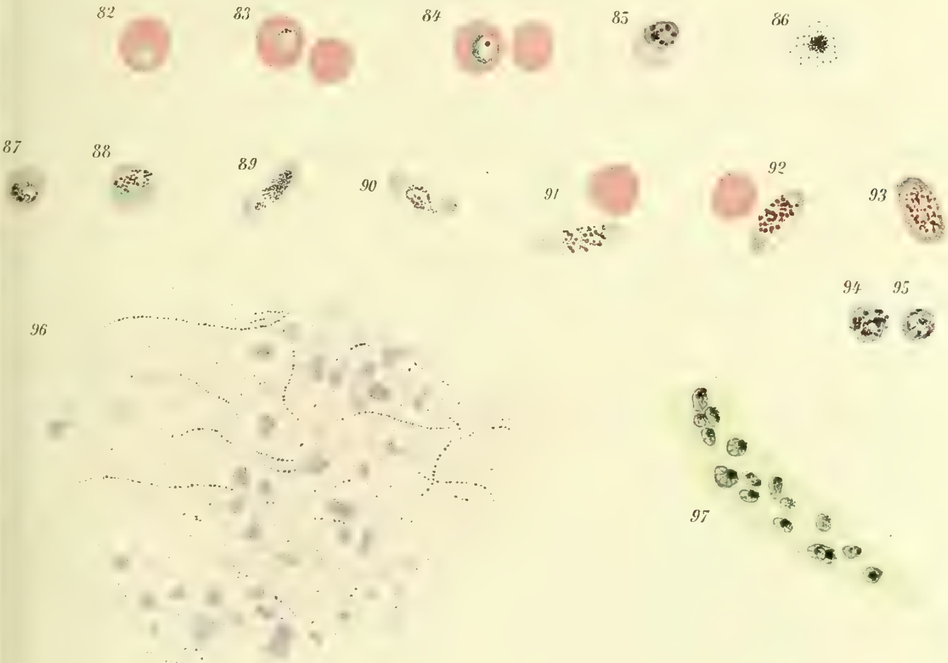


Quartan — Parasiten

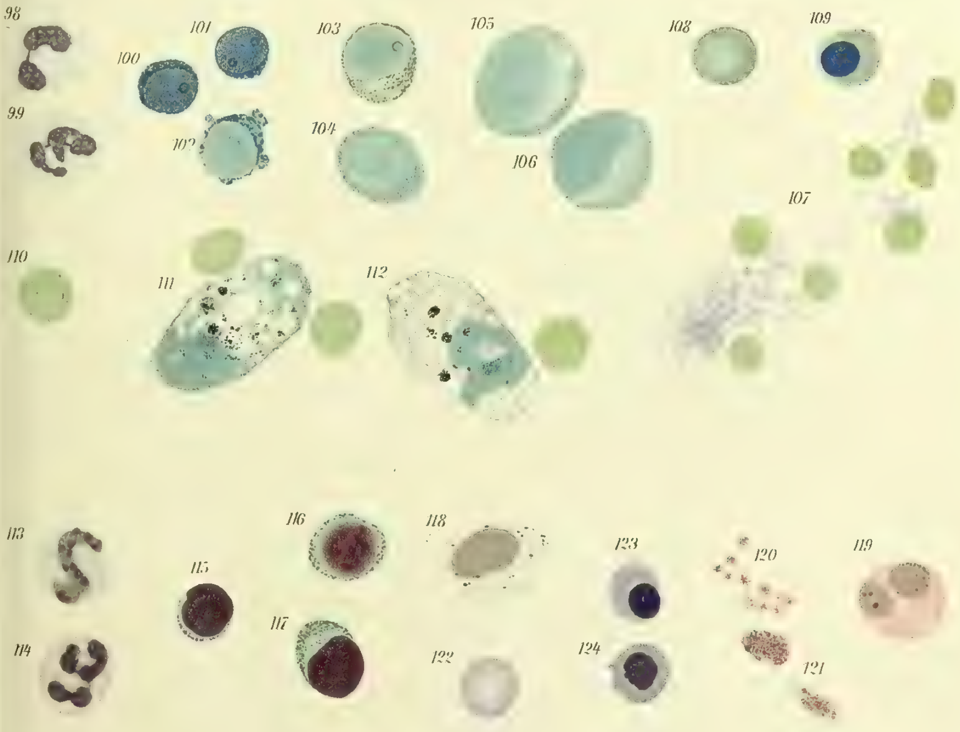


Kirchner, Leipzig pinx et lith. Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Tropica – Parasiten



Blut-Elemente



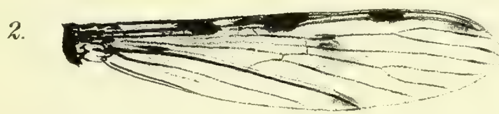
Kirchner, Leipzig pinx et lith.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

1.



2.



3.



4.



5.



6.



A Kirchner Leipzig pinx. et lith.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.

III.

Trypanosomen als Krankheitserreger.

Von

Martin Mayer,

Hamburg.

Mit 4 Tafeln und 24 Figuren im Text.

Einleitung.

Seit dem Erscheinen der ersten Auflage dieses Handbuches sind unsere Erfahrungen über die krankheitserregenden Trypanosomen in wesentlichen Punkten bedeutend gefördert worden. Wenn auch naturgemäß auf klinischem Gebiet nur ergänzende Beobachtungen hinzugekommen sind, so liegen doch auf dem Gebiete der Morphologie und Biologie dieser Protozoen, vor allem über ihre Uebertragungsweise, eine Fülle neuer Ergebnisse vor.

Es ist daher für den Verfasser dieses Abschnittes unmöglich auch nur annähernd auf alle hierher gehörende Arbeiten näher einzugehen, er muß sich darauf beschränken, nur das Wesentliche zu bringen.

Dem Plane des Werkes gemäß sollen die Kapitel Chemotherapie und Immunität bei Trypanosomiasen von anderer Seite gesondert abgehandelt werden; wo es unbedingt nötig, wird selbstverständlich auf die Bildung spezifischer Antikörper kurz hingewiesen, im übrigen aber muß alles Dahingehörige in dem betreffenden Abschnitt aufgesucht werden.

Da das Handbuch auch ein Kapitel „Allgemeine Protozoologie" enthält, werden auch manche Details zoologischer Natur (Kern-, Protoplasmastruktur etc.) absichtlich hier nur kurz gestreift.

Das Literaturverzeichnis bringt nur direkt angeführte Arbeiten. Alle Arbeiten bis 1909 sind aufgeführt in der vom englischen Schlafkrankheitsbureau herausgegebenen Bibliographie, die neueren in den hervorragend redigierten Bulletins dieses Instituts, das in einer noch nie dagewesenen Form alles über die Trypanosomenforschung Bekanntwerdende sammelt, kritisch bearbeitet und in uneigennützigster Weise der Mitwelt zugänglich macht*).

Zoologische Stellung.

Gruby hat als erster 1843 den Namen Trypanosoma (= Bohrkörper) für einen Flagellaten des Froschblutes, Trypanosoma sanguinis (Gruby) vorgeschlagen, nachdem dieser Flagellat bereits 1841 durch Gluge und 1842 durch Mayer beschrieben worden war, der ihm den Namen Amoeba rotatoria beilegte. Während der Name von Kent (1880) in seinem Lehrbuche der Infusorien für diese Parasiten angewandt wurde, schuf er noch das Genus Herpetomonas, in das er die von Lewis 1878 genau beschriebenen Flagellaten des Ratten-

*) Das Manuskript ist September 1911 abgeschlossen; bei der Korrektur konnten nur noch wenige wichtige spätere Arbeiten berücksichtigt werden.

blutes einreihte. Für letztere wurde noch bis vor einigen Jahren dieser Name beibehalten, so von Bütschli (Protozoen 1884), Wasielewski & Senn und anfangs auch von Laveran & Mesnil.

Doflein (1901) stellte dann Trypanosoma als einzige Gattung der Familie Trypanosomidae auf für alle Blutparasiten mit undulierender Membran; Unterordnungen dieser waren nach ihm Trypanosoma s. str., Herpetosoma und Trypanomonas.

Bald darauf schufen Laveran & Mesnil eine neue Gattung Trypanoplasma für einen Flagellaten des Fischblutes und stellten folgende Merkmale für die Genera Trypanosoma und Trypanoplasma auf:

1. Trypanosoma, Gruby 1843 (Laveran & Mesnil 1901 emend.).

Flagellaten mit spindelförmigem Körper, seitlich mit einer undulierenden Membran versehen, deren verdickter Rand hinten in der zweiten Körperhälfte in eine Centrosomamasse endet (deutlich differenziert als Kernstruktur) und sich gewöhnlich nach vorn in eine freie Geißel fortsetzt. Längs-Zweiteilung, gleich oder ungleich. Einzelne Arten machen ein Stadium ohne undulierende Membran durch. — Parasiten des Blutes der Wirbeltiere, in allen Klassen dieser und verschiedener Insekten. Eine große Anzahl von Arten bekannt.

2. Trypanoplasma, Laveran & Mesnil 1901 (emend. 1904).

Flagellaten mit länglichem Körper, seitlich eine undulierende Membran tragend, deren verdickter Rand sich nach hinten in eine Geißel fortsetzt und sich nach vorn umbiegt, um in einer (Centrosoma-) Masse zu endigen, die die Stärke und, bis zu einem gewissen Grade, die Struktur eines Kernes hat. Von derselben Masse geht eine vordere, freie Geißel ab. Wahrscheinlich gleichmäßige Längs-Zweiteilung. — Parasiten des Fischblutes.

Diesen sind jetzt noch 2 neue Genera zuzufügen:

3. Endotrypanum, Mesnil & Brimont 1908.

Protozoen von spindelförmigem Körper, der sich nach vorn in einen geißelartigen Fortsatz zuspitzt. Zwei Kerne im Protoplasma erkennbar. In roten Blutkörperchen schmarotzend, andere Stadien unbekannt. — Nur eine Art bekannt: Endotr. schaudinni, Parasit eines Faultieres Choloepus didactylus.

4. Schizotrypanum, Chagas 1909.

Flagellat nach dem Bau der Trypanosomen; macht multiple, geißelfreie Vermehrungsstadien durch im Warmblüter und im übertragenden Insekt. — Eine Art bekannt: Schizotr. cruzi, Parasit des Menschen und der Wanze, Conorhinus megistus.

Nur kurz sei erwähnt, daß neuerdings Hartmann eine Neueinteilung der Protozoen vorgenommen und u. a. in der Unterklasse der Flagellaten die Trypanosomen mit den Hämosporidien zu einer selbständigen Ordnung Binucleata vereinigt hat. Ganz widerspruchslos ist diese Neueinteilung noch nicht angenommen worden, da die Forschung nach dieser Zweikernigkeit gerade erst eingesetzt hat und diese „Binuclearität“ vielleicht bald bei vielen Protozoen in einem Lebensstadium festgestellt werden dürfte.

Die von Lühe 1906 vorgeschlagene Abtrennung der Warmblüter-Trypanosomen als „Trypanozoon“ von denen der Kaltblüter, ist von ihm selbst nicht beibehalten worden.

Technik der morphologischen Untersuchung.

1. In ungefärbtem, lebendem Zustande gelingt es leicht, Trypanosomen zu beobachten. Ein Tropfen trypanosomenhaltigen Blutes wird auf einen Objektträger gebracht, mit einem Deckglase leicht ohne Druck bedeckt und direkt mikroskopisch betrachtet. Die Trypanosomen bleiben in diesem Zustande meist noch ziemlich lange am Leben und sind in ihren charakteristischen Bewegungen gut zu untersuchen. Bei Arten, die sich sehr lebhaft bewegen, lassen sich die einzelnen Phasen der Bewegung beim allmählichen, dem Absterben vorangehenden Langsamerwerden derselben gut beobachten. Es ist auch vorgeschlagen worden, einen Tropfen ganz dünner Gelatinelösung zuzusetzen, um die so künstlich verlangsamten Bewegungsphasen genauer verfolgen zu können. Ist das Blut sehr stark infiziert, so kann es mit isotonischer Kochsalzlösung verdünnt werden; mit diesen verdünnten Lösungen lassen sich auch leicht hängende Tropfen in hohlen Objektträgern herstellen, in denen bei Luftabschluß die Parasiten oft noch mehr als 24 Stunden am Leben bleiben.

2. Betrachtung gefärbter Parasiten:

A. Trockenpräparate.

Zur Färbung bestimmte Präparate müssen erst fixiert werden. Es werden möglichst dünne Ausstriche auf Deckgläsern oder auf Objektträgern angefertigt, wobei besonders ein Quetschen der zarten Gebilde vermieden werden muß.

a) Die Fixierung der Präparate: Für die meisten Fälle ist eine Fixierung der lufttrockenen Präparate in absolutem Alkohol (10—15 Minuten oder länger) am zweckmäßigsten. Osmiumfixierung wird angewandt, um die Parasiten vor dem Lufttrockenwerden rasch abzutöten und zu fixieren, um möglichst das Stadium der Bewegung zu erhalten; sie geschieht durch Eintauchen des noch feuchten Präparates für ca. 5 Sekunden in einen Zylinder mit Osmiumdämpfen. Die dann an der Luft getrockneten Präparate werden von vielen noch längere Zeit gewässert, eine Prozedur, die nicht absolut nötig ist und Pilzwucherung auf dem Präparate begünstigt.

b) Die Färbung: Da wir es mit Protozoen zu tun haben, bei deren Betrachtung vor allem die Kernverhältnisse von Interesse sind, kann für ihre Färbung nur eine Methode herangezogen werden, welche Kernsubstanz und Protoplasma deutlich sichtbar macht und differenziert; eine solche ist die Romanowskysche Methode. Diese hat im Laufe der Jahre viele Wandlungen und Verbesserungen erfahren (Nocht, Michaelis, Laveran, Reuter, Leishman, Giemsa).

Seit Giemsa das reine Azur ausgedehnterer Anwendung erschlossen hat, werden fast allgemein nur noch Methoden angewandt, die sich dieses reinen Farbstoffes in Verbindung mit Eosin bedienen. Namentlich das neue von Giemsa angegebene, haltbare und stets gebrauchsfertige Gemisch hat sich in der Praxis aufs beste bewährt. Es wird zur Trypanosomenfärbung jetzt fast allgemein benutzt. Die Ausführung ist folgende: Die fertige Lösung (Grübler, Leipzig) wird mit destilliertem Wasser so verdünnt, daß je ein Tropfen von ihr 1 ccm Wasser entspricht. Die Verdünnung muß unter leichtem Umschütteln in weitem Gefäß hergestellt und unverzüglich auf das Präparat reichlich aufgegossen werden. Die Färbedauer beträgt mindestens 20 Minuten (gewöhnlich sind in 20—30 Minuten Kerne und Geißeln gut gefärbt), dann wird in starkem Wasserstrahl abgespült und getrocknet*). Laveran empfiehlt, die Präparate nach dem Abspülen noch 1 Minute lang in 5-proz. wässerige Tanninlösung zu legen und dann wieder zu wässern. Hierbei wird nach unseren Beobachtungen das Chromatin etwas dunkler, die Färbung widerstandsfähiger (Dauerpräparate, Präparate zur Mikrophotographie, Schnittfärbung). Dauerpräparate sind nur in säurefreien Kanadabalsam, besser noch in eingedicktes Cedernöl einzubetten, oder ganz ohne Deckglas aufzubewahren, wobei stets das Oel durch Xylol entfernt werden muß. Ueberfärbte Präparate können nach dem Trocknen in destilliertem Wasser wieder etwas differenziert werden. Wird die Farblösung zu stark gemischt, so bilden sich Niederschläge, dagegen geben verdünntere Lösungen, als oben angegeben, bei längerer Anwendung schöne Bilder; insbesondere für Organ-

*) Angebliche Mißerfolge beruhen meist, wie wir häufig feststellen konnten, auf mangelhaftem Wasser, unsauberen Gefäßen (Ausfällung!) oder Verdunstung des Methylalkohols durch schlechten Verschluß der Stammlösung.

ausstriche sind sie zu empfehlen. Durch Zusatz geringer Mengen Alkali, z. B. 1—10 Tropfen einer 1-prom. Kaliumkarbonatlösung zu 10 ccm Wasser vor dem Mischen desselben mit der Farblösung, können einzelne Blut- und Parasitengebilde noch stärker hervorgehoben werden.

Auch die von GIEMSA neuerdings angegebene Schnellfärbung gibt gerade bei Trypanosomen sehr schöne und klare Bilder. Dabei wird die fertige Giemsalösung zur Hälfte mit reinem Methylalkohol (oder Aceton) vermischt, in einem Tropffläschchen vorrätig gehalten. Der nicht fixierte Ausstrich wird in einer kleinen Glasschale mit 10—15 Tropfen dieses Gemisches überschüttet und nach $1/2$—1 Minute wird soviel destilliertes Wasser (10—15 ccm) zugegossen, bis der Objektträger bedeckt ist; nach Durchmischung tritt bereits nach fünf Minuten eine gute Färbung ein. Für nicht in den Blutkörperchen schmarotzende Parasiten, also besonders Trypanosomen (und Spirochäten) kann man zu diagnostischen Zwecken dabei ebenso gut die gewöhnliche Giemsa-Stammlösung benutzen, ein Verfahren, das ich zuerst 1907 bei KEYSSELITZ sah und seither oft anwende.

Zum Nachweis sehr spärlicher Trypanosomen ist die von ROSS für Malaria- und andere Blutpräparate angegebene Methode sehr geeignet, die namentlich seit der Empfehlung seitens der KOCHschen Deutschen Schlafkrankheits-Expedition viel angewandt wird.

Bei dieser „dicken Tropfenmethode“ werden 1—2 ca. pfenniggroße Blutstropfen auf den Objektträger gebracht und nicht verstrichen, sondern durch Schrägstellen desselben an der Luft antrocknen lassen. Dann erfolgt ohne Fixierung die Färbung mit Giemsalösung. Nach vollendeter Färbung wird die Farbe durch leichtes Hin- und Herschwenken in einem Glas mit Wasser entfernt und das schräg gestellte Präparat wieder an der Luft getrocknet. (Starkes Abspülen und Abtrocknen würde das Präparat schädigen.) Um Parasiten, sowohl Malaria als auch Trypanosomen in solchen Präparaten zu erkennen, ist einige Uebung nötig.

Man kann auch zum Nachweis sehr spärlicher Trypanosomen die betreffende Flüssigkeit, z. B. Cerebrospinalflüssigkeit, zuerst zentrifugieren und den Bodensatz zum Ausstrichpräparat benutzen; bei Untersuchung von Blut müssen dabei die Erythrocyten vor dem Zentrifugieren durch verdünnte Essigsäure zerstört werden.

B. Feuchtpräparate.

Für genauere morphologische Studien an Protozoen wenden die Zoologen mit Vorliebe Methoden an, bei denen das Präparat feucht fixiert und bis zu vollendeter Einbettung feucht weiter behandelt wird. Auch für das Studium genauerer Kerndetails bei Trypanosomen sind diese Methoden unbedingt mitheranzuziehen. Daß aber die Form selbst bei Trockenmethoden weniger verändert wird, ist neuerdings von verschiedenen Seiten betont worden und kann Verf. auf Grund eigener Versuche bestätigen.

a) Fixierung. Dieselbe geschieht für fast alle Methoden auf die von SCHAUDINN angegebene Weise in einer ca. 80^0 heißen Lösung von $2/3$ konzentrierter, wässeriger Sublimatlösung und $1/3$ absol. Alkohol.

b) Färbungen. Die HEIDENHAINsche Eisenhämatoxylinmethode, auch in ihren von ROSENBUSCH & ANTON BREINL angegebenen Modifikationen, ist sehr geeignet. Neuerdings hat auch GIEMSA eine Methode für Feuchtpräparate mit seinem Farbstoff angegeben, die gleichfalls schöne Bilder — besonders bei Kulturformen — gibt. Bezüglich der Einzelheiten dieser Methoden sei auf PROWAZEKS Taschenbuch der Protistenuntersuchung verwiesen.

C. Schnittpräparate.

Auch für Schnittpräparate hat GIEMSA seine Färbung neuerdings nach entsprechender Vorbehandlung mit Erfolg angewandt, wobei die Kernbestandteile der Trypanosomen sich gut darstellen ließen. Früher haben schon CHRISTOPHERS, LEISHMAN, SCHMORL, GOTTBERG u. a. die Romanowsky-Färbung für Schnitte benutzt, ohne aber absolut zuverlässige Resultate zu erzielen.

Morphologie.

Der Zellkörper der Trypanosomen hat eine länglich-ovale, meist zugespitzte Form. Am Zellkörper treten im gefärbten Präparate

hervor 1. zwei Kerne, ein größerer und ein kleinerer, 2. eine undulierende Membran, 3. eine freie Geißel, die mit der undulierenden Membran in Zusammenhang steht. Betrachten wir im folgenden die einzelnen Teile:

1. Das Protoplasma hat im Leben meist einen gelblich-grünen Schimmer; kleine lichtbrechende Körnchen sind manchmal darin sichtbar. In gefärbten Präparaten (Giemsa) erscheint es blau in verschiedenen Farbenabstufungen, sehr oft mit einem rötlichen oder violetten Tone. Es enthält öfters dunkelrot bis schwärzlich gefärbte Granula, die sehr fein, fast staubförmig sein können, in anderen Fällen aber dicke runde Körper darstellen (s. unter 8).

2. Der Kern ist im ungefärbten Präparate als eine helle alveoläre, ovale, meist in der Nähe der Mitte gelegene Stelle erkennbar. Bei der Giemsafärbung nimmt er Chromatinfarbe an. Die feinere Kernstruktur ist dabei aber gewöhnlich nicht erkennbar; mit besonderen Methoden, besonders in Feuchtpräparaten, sieht man darin (nach v. Prowazek) das Karyosom oder den Innenkörper; dieser Innenkörper wird getragen von einer achromatischen, alveolaren Substanz, in deren Knotenpunkten das Kernchromatin sitzt. Dies Chromatin ist meist in der Zahl von acht Chromatinkörnern oder -stäbchen zusammengeballt, wenn es nicht fein staubartig über die Struktur verteilt ist. Diese Achtzahl der Chromosome, die bei vielen Flagellaten wiederkehrt, glaubt v. Prowazek auf die Beschaffenheit der achromatischen Struktur, die eine solche Anordnung bedingt, zurückführen zu können.

3. Der zweite Kern. Bei allen Trypanosomen findet sich nahe dem geißelfreien Ende ein zweites kernartiges Gebilde, das nach Giemsa Chromatinfärbung annimmt. Im Leben stellt es ein kleines, glänzendes, grünliches Körnchen dar, bei Giemsafärbung nimmt es einen mehr violetten Farbton als der Hauptkern an. Rabinowitsch & Kempner nannten es Nucleolus, Plimmer & Bradford Mikronucleus, Laveran & Mesnil Centrosom, Wasielewski & Senn Geißelwurzel, analog der von Webber eingeführten Bezeichnung Blepharoplast. Dieser Blepharoplast, der den Bewegungskern darstellt, steht in genetischem Zusammenhang mit dem eigentlichen Zellkern (Somakern). Schaudinn wies zuerst nach, daß er ein durch heteropole Mitose von diesem abgespaltener Kern mit Centrosom und Chromosomen ist. v. Prowazek hat für das Rattentrypanosoma diesen Teilungsvorgang genau beschrieben; dabei wird zugleich ein Fibrillensystem mit ausgebildet, das färberisch sehr schwer darstellbar ist und Beziehung zu den Kontraktionen des Körpers selbst bei der Bewegung hat.

Das Vorhandensein dieses Fibrillensystems, der sog. Myoneme, wurde vielfach (z. B. Minchin) bestritten. Yamamoto, der zuerst die Reduktionsmethode, und zwar Versilberung, bei Trypanosomen anwandte, konnte ihr Vorhandensein nachweisen und ihren teilweisen Zusammenhang mit dem Periplast (s. unter 6) bestätigen, da er beide in Trypanosomen, deren Zellinhalt mit Saponin aufgelöst war, darstellen konnte. Doflein hat ein Jahr später, in Unkenntnis der Yamamotoschen Arbeit, die Reduktionsmethode, und zwar Vergoldung, beim Froschtrypanosom angewandt und fand, daß die Längsstreifung dieser nicht auf fibrillären Strukturen beruhe. Seine Schlußfolgerungen bezüglich des ganz anders aussehenden Fibrillen-

systems der Warmblütertrypanosomen widersprechen den früheren Befunden Yamamotos und anderer.

4. Ein Basalkorn, Geißelwurzel, ist häufig am Geißelursprung als eine knopfartige Verdickung erkennbar. Das Gebilde entsteht durch heteropole Teilung des Blepharoplasts.

5. Die Geißel entsteht wiederum durch eine Teilung der Geißelwurzel und bildet sich während ihrer Entstehung als Saumgeißel der undulierenden Membran aus, welch letztere im wesentlichen eine doppelte Periplastlamelle darstellt. Die Geißel färbt sich nach Giemsa intensiv rot; zwischen ihrem Ursprung und dem Blepharoplast scheint bei gewöhnlicher Färbung ein kleiner Zwischenraum zu bestehen. Die Saumgeißel überragt nicht immer als freie Geißel das Körperende, aber auch in diesem Falle dürfte sie noch von einer Periplasthülle umgeben sein.

6. Die Periplasthülle umgibt den Zellkörper, eine solche nahmen schon Wasielewski & Senn an; sie ist in der Regel kaum sichtbar, am besten noch, wenn das Protoplasma durch mechanische Schädigung ausgepreßt wird (v. Prowazek). Diese Hülle hat einen rötlichen Schimmer und ist auch als ein Produkt der Kernsubstanz anzusehen (Yamamoto).

7. Vakuolen. Die Frage, ob im Leben echte Vakuolen bestehen, ist noch nicht sicher gelöst. Bei den im Menschen gefundenen Trypanosomen finden sich oft solche Vakuolen vor oder hinter dem Blepharoplast im gefärbten Präparate. Neuere Untersuchungen weisen aber darauf hin, daß es sich dabei vielfach um Kunstprodukte bei der Präparierung handelt.

8. Granula. Die Bedeutung der oft zahlreichen Granula des Protoplasma ist noch nicht bekannt. Vielfach scheinen sie Kernsubstanz zu enthalten, in anderen Fällen nehmen sie bei Giemsafärbung oft einen schwärzlichen Farbton an (besonders bei Trypanosoma gambiense). Die Darstellung der Granula mit Neutralrot gelang v. Prowazek, während die Glykogenreaktion negativ ausfiel. In einzelnen Fällen sind die Granula kurz vor dem Tode des befallenen Tieres sehr zahlreich.

Swellengrebel fand, daß die Granula die Volutinreaktionen A. Mayers & Guillermonds geben und glaubt deshalb schon an einen Zusammenhang mit dem Kern, er glaubt dies um so mehr, als es ihm und anderen gelang, einen Axialfaden genauer zu beobachten, der zu dem Kern in Beziehung steht und allmählich in solche Granula zerfällt, die man dann auch sehr häufig in einer Linie vor und hinter dem Kern aufgereiht sieht (s. Fig. 14).

Die Frage, welches Körperende des Trypanosoma als das vordere zu bezeichnen sei, ist vielfach erörtert worden. Koch hielt das geißeltragende Ende anfangs für das Hinterende, Bütschli, Wasielewski & Senn für das Vorderende analog den Verhältnissen bei anderen Flagellaten. Rabinowitsch & Kempner betonten demgegenüber, daß die Bewegung nicht allein maßgebend sein könne, da auch öfters Bewegung mit dem geißeltragenden Ende nach hinten stattfinde. v. Prowazek bestätigt dies und begründet es damit, daß man bei der Analyse der Bewegung von Flagellaten scharf unterscheiden müsse zwischen 1. der eigentlichen Körperbewegung, die auf Kontraktionen der (oben erwähnten) myophanähnlichen Fibrillen beruhe und oft eine leichte Spiraldrehung des

Körpers bedinge, und 2. der Bewegung der mit einer undulierenden Membran zusammenhängenden Geißel. „Durch die Körperkontraktionen kann sich das Tier gleichsam nach vorwärts bohren, während andererseits meistens unter der zum Teil auch formgebenden Tätigkeit der Geißel die Bewegung mit dem geißeltragenden Ende erfolgt.“ Es könne danach die Bewegungsrichtung allein nicht maßgebend sein für die Orientierung der Körperenden, wohl aber gehe aus der Entwickelungsgeschichte des Trypanosoma hervor, daß in der Richtung des geißeltragenden Endes aus dem zentralen (trophischen) Kern der Blepharoplast (Bewegungskern) zuerst heraustrete, um erst später gegen das geißelfreie Ende, von besonderen Fibrillen gezogen, hinzuwandern. Aus diesem Grunde sieht v. Prowazek das geißeltragende Ende als das Vorderende an.

Die Vermehrung der Trypanosomen im Warmblüter findet 1. durch Längsteilung in zwei Individuen, 2. durch multiple Teilung statt. Ersterer Modus ist der gewöhnliche für die pathogenen Trypanosomen, während der zweite die Regel nur bei Trypanosoma lewisi bildet. Der Unterschied zwischen beiden Modi ist nicht sehr groß, er besteht hauptsächlich darin, daß unter fortwährender Weiterteilung der Kernelemente (Blepharoplast, Somakern, Geißel) das Protoplasma noch zusammen bleibt und hierdurch das Bild einer vielfachen Teilung entsteht, deren charakteristischstes Stadium die Rosettenform ist (s. die Schilderung des Entwickelungsganges des Trypanosoma lewisi, Tafel I).

Bei der Zweiteilung teilt sich meist zunächst der Blepharoplast, dann erst der Somakern, und zwar durch Mitose; neben der alten Geißel, die erhalten bleibt, wird dann die neue für das Tochterindividuum angelegt. In seltenen Fällen kann man nach diesem einfachen Schema der Längsteilung eine Teilung in 3—4 Individuen beobachten.

Besonders durch Rosenbusch ist der Vorgang der Teilung an Feuchtpräparaten neuerdings genau studiert worden und danach an der Tatsache mitotischer Teilungen kaum noch zu zweifeln.

Geschlechtsformen. Der Gedanke, daß auch bei den Trypanosomen verschiedene Geschlechter im Blute zirkulieren könnten, war ja naheliegend. Ziemann hat als erster darauf aufmerksam gemacht, daß bei Tsetse neben lichtblau sich färbenden, breiteren Formen, schmälere vorkommen, die sich mehr violett färben und zahlreiche Granula enthalten. Bei letzteren konnte er nicht selten eine feine Verteilung des Chromatins über den ganzen Körper finden. Er sprach daher die Vermutung aus, daß es sich dabei um männliche und weibliche Individuen handeln könne. v. Prowazek konnte dies für Rattentrypanosomen bestätigen, bei denen er drei Formengruppen unterschied:

1) Formen mit einem nicht scharf umgrenzten Kern und zahlreichen Granulationen (indifferente Formen).

2) Etwas schmälere, manchmal dunkler blau sich färbende Individuen mit einem schärfer umgrenzten, länglichen, chromatinreichen Kern (Männchen).

3) Parasiten, deren Körper gedrungener, massiger ist; deren Protoplasma deutlich gleichmäßig alveolar ist und sich nach Giemsa in einem eigentümlichen, transparenten, himmelblauen Farbenton färbt (Weibchen).

Die Annahme von Mikrogametocyten und Makrogameten hat sich für das Trypanosoma lewisi bestätigt durch den Nachweis einer *geschlechtlichen Entwickelung in einem der übertragenden Insekten* (Haematopinus spinulosus). Näheres über diese Untersuchungen v. Prowazeks findet sich im Kapitel Trypanosoma lewisi.

Nachdem auch trotz der Beobachtung ähnlicher Formen in den Ueberträgern pathogener Trypanosomen bei letzteren eine solche Entwickelung vielfach bezweifelt wurde, ist die geschlechtliche Fortentwickelung von Trypanosoma brucei und gambiense durch Kleine & Tautes Experimente endgültig bewiesen und dadurch auch das Vorkommen von Geschlechtsformen schon im Blute des Warmblüters sichergestellt worden.

Geißellose Formen im Säugetierblute sind häufig beschrieben worden, ebenso werden sie besonders oft in inneren Organen gesehen, wie sie zuerst Plimmer & Bradford als amöboide Formen geschildert haben. Im Ausstrich von Kadavern kann man derartige Gebilde sehr oft finden, besonders wenn es sich um eine äußerst starke Infektion gehandelt hat. Vielfach erscheint dabei die Geißel um die Gebilde herumgeschlungen, die dadurch cystenartig erscheinen und an Ruhestadien in Ueberträgern erinnern. Einzelne Autoren haben auch ganz komplizierte Zyklen mit Zerfall von Trypanosomen in solche Gebilde („latent bodies" von Salvin-Moore & Anton Breinl) beschrieben. Der Beweis, daß es sich dabei um normale Formen und nicht um Degenerations- oder Involutionsprodukte handelt, ist aber noch nicht geliefert.

Dafür ist das früher auch von Verf. bezweifelte Vorkommen *endoglobulärer Trypanosomenstadien* bei einzelnen Arten sicher beobachtet, so von Carini bei Tr. lewisi, dessen Präparate Verf. selbst kontrollieren konnte, und bei Tr. congolense von Höhnel. Buchanan sah endoglobuläre Formen von Tr. brucei (pecaudi?) in roten Blutkörperchen von Milzausstrichen aus Gerbillus pygargus (ägyptische Mausart). Die Entdeckung des Endotrypanum schaudinni seitens Mesnil & Brimonts stützt diese Beobachtungen auch wesentlich. Zweifellos kommt dieses Eindringen in die Erythrocyten aber nur unter ganz seltenen, noch unaufgeklärten Bedingungen vor.

Hier muß auch darauf hingewiesen werden, daß *Beziehungen der Trypanosomen zu einer Reihe anderer Parasiten* bestehen, derart, daß jene Stadien durchmachen, in denen sie als Flagellaten erscheinen, die den Trypanosomen sehr ähnlich, oft geradezu gleich sind. Hierher gehören vor allem zwei Parasiten des Steinkauzes (Athene noctua), nämlich das Halteridium, von Schaudinn Trypanosoma noctuae (Celli und Sanfelice) genannt und der Leukocytozoon, von ihm Spirochaete Ziemanni (Laveran) benannte Parasit. Für ersteren Parasiten konnte Schaudinn nachweisen, daß die im Blute der der Leukocytozoon, von ihm Spirochaete Ziemanni (Laveran) benannte Parasit. Für ersteren Parasiten konnte Schaudinn nachweisen, daß die im Blute der Eule als Halteridien erscheinenden Formen die Geschlechtsstadien eines Flagellaten sind, der sich im Culex pipiens vermehrt, um nach einer komplizierten Wanderung durch den Körper der Mücke mit dem Stich dieser wieder in das Blut der Eule zu gelangen und sich dort nach einer Periode der asexuellen Vermehrung in die männlichen und weiblichen Halteridien zu verwandeln. Aber auch im Blute der Eule machen die Parasiten Trypanosomenstadien durch. Schaudinn wies nämlich nach, daß während der Reifung die Parasiten des Nachts und besonders in den inneren Organen die befallenen Blutkörperchen wieder verlassen, wobei sie einen Geißelapparat ausbilden und dem Bau nach wieder zu Trypanosomen werden; nach einer Periode der Bewegung setzt sich der Parasit wieder an einem Blutkörperchen fest bis zur nächsten Nacht. Dies Spiel setzt sich 6 Tage lang fort, bis der Parasit seine

volle Größe erreicht hat; er wandert dann wieder aus und teilt sich durch Längsteilungen in junge Flagellaten, die den sechstägigen Zyklus von neuem beginnen. Diese für die ganze Protozoenforschung bedeutungsvolle Arbeit ist — da es SCHAUDINN nicht mehr vergönnt war, seine ausführlichen Belege zu veröffentlichen — vielfach angezweifelt worden. Erst neuerdings ist es dem Verf. einwandfrei gelungen, die Entwickelung von trypanosomenähnlichen Flagellaten aus dem Halteridium des Waldkauzes in Stechmücken zu beweisen.

Auch bei dem zweiten Parasiten der Athene noctua konnte SCHAUDINN im Blute der Eule einen Wechsel von Ruhe- und Bewegungsstadien feststellen, bei denen die letzteren wiederum in Trypanosomenform erscheinen (sie unterscheiden sich von dieser durch die doppelte Zahl der Chromosome).

SCHAUDINN fand weiter bei diesen Parasiten, daß auch sie durch Culex pipiens übertragen werden und in ihm eine interessante Entwickelung durchmachen. In ihm erfolgt nämlich die Befruchtung. Der Ookinet rundet sich danach ab und produziert auf asexuale Weise im Darme der Mücke eine enorme Zahl trypanosomenähnlicher Sprößlinge, die sich in echte Spirochäten verwandeln; diese vermehren sich genau wie Trypanosomen durch Längsteilung. Durch den Stich wieder ins Blut der Eule gelangt, machen die Spirochäten zuerst im Blute eine ungeschlechtliche Vermehrungsperiode durch, um dann die — oben beschriebenen — großen Gameten zu bilden.

Bei diesem Parasiten hat also SCHAUDINN die Zugehörigkeit von Spirochäten zu den Flagellaten und ihre nahe Verwandtschaft mit Trypanosomen bewiesen.

Viel näher als die Spirochäten sind aber andere Parasiten mit den Trypanosomen verwandt, die in ihrer Flagellatenform an die Trypanosomen selbst erinnern und deren Gestalt gewisse Stadien von Trypanosomen in der Kultur und im Zwischenwirt annehmen. Gerade da neuerdings fast jedes stechende Insekt gelegentlich der Nachprüfung der SCHAUDINNschen Befunde und auf der Suche nach Trypanosomenentwickelungsstadien untersucht wurde, sind diese Formen in den Kreis vieler Betrachter gerückt worden und werden immer und immer wieder verwechselt. Da die Kenntnis der Unterschiede dieser Formen für die Trypanosomenforschung unbedingt nötig ist, müssen sie hier kurz beschrieben werden. Ich folge dabei der Beschreibung v. PROWAZEKS, die ich auf Grund eigener Untersuchungen aller drei in Betracht kommenden Formen für die richtige halte.

1. Herpetomonas. Ein in Fliegen gefundener Parasit, der sich durch die „Verdoppelung" seines Geißelapparates auszeichnet. Dieser besteht aus 2 durch eine zarte Membran verbundene Geißeln, je einem kleinen Diplosom an ihrem Ursprung und 2 dickeren Rhizoplasten, die durch eine schmale Protoplasmazone mit dem Geißelkern verbunden sind. — Sind die Individuen in Teilung, so finden sich 4 ungleiche Geißelfäden vor. Die Selbständigkeit dieser Formen wird neuerdings vielfach bestritten.

Solche Herpetomonasformen sind im Zyklus von Trypanosomen noch nie beobachtet.

2. Leptomonas. Nach CHATTON & ALILAIRE sind alle Flagellaten, die einen vorderständigen Blepharoplast und nur eine freie Geißel besitzen, unter diesem Namen zusammenzufassen. Zur Unterscheidung von der nächsten Form sei betont, daß bei Leptomonas die Geißel unvermittelt aus dem rundlichen Körperende entspringt, also keinerlei Andeutung einer undulierenden Membran vorhanden ist.

„Leptomonasformen" sind die Flagellatenstadien der Leishmania in der Kultur. Bei Tr. lewisi sollen sie auch im

Zwischenwirt vorkommen (Verwechselung mit Crithidienformen ist nicht unwahrscheinlich).

3. Crithidien sind Flagellaten, deren Blepharoplast dauernd vor dem Kern liegt. Vom Blepharoplast geht ein Randfaden aus, der von dem sich stets — bis zu ganz spitzem Ende — verjüngenden Periplast und Protoplasma begleitet wird. Es besteht also bei dieser Form schon eine undulierende Membran und das Vorderende des Parasiten gleicht ganz dem der Trypanosomen.

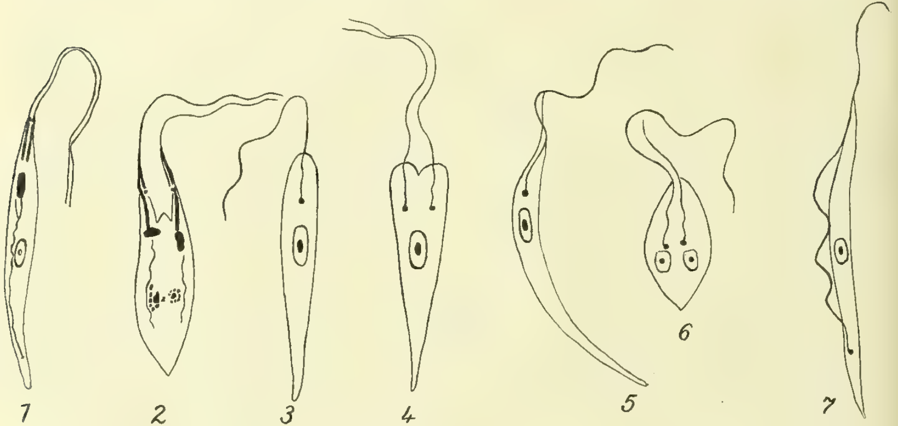


Fig. 1. 1 und 2 = Herpetomonas, 3 und 4 = Leptomonas, 5 und 6 = Crithidia, 7 = Trypanosoma. (Schemata nach v. Prowazek.)

„Crithidienformen“ kommen bei Trypanosomen im Warmblüter (Tryp. lewisi, rhodesiense, theileri), im Zwischenwirt und in der Kultur vor. Degenerations- und Involutionsformen dieser — besonders abgerundete Formen — können manchmal leptomonasähnlich aussehen.

Die Textfiguren dürften das Gesagte zur Genüge erläutern.

Zur Biologie der Trypanosomen.

Die Trypanosomen leben im Warmblüter vor allem im Blute und in Flüssigkeitsansammlungen anderer Gewebe und Organe, ein Eindringen zwischen festgefügte Zellmassen, wo jede Flüssigkeitsansammlung ausgeschlossen ist, dürfte kaum vorkommen. Zellelemente selbst werden in der Regel nie befallen; die geschilderten Beobachtungen von Eindringen in rote Blutkörperchen müssen bis jetzt als Ausnahmefälle angesehen werden. Die Ernährung der Trypanosomen geschieht zweifellos durch Osmose; durch ihr Schmarotzen im Warmblüter rufen aber die Trypanosomen manche Veränderungen hervor, die den verschiedensten Trypanosomenerkrankungen gemeinsam sind und die deshalb an dieser Stelle gemeinsam betrachtet werden können.

Die größten Veränderungen erleidet naturgemäß das Blut, sie beruhen im wesentlichen auf einer Zerstörung der roten Blutkörperchen, die sich durch Abnahme ihrer Zahl und des Hämoglobingehaltes ausspricht.

Die weißen Blutelemente erfahren in den Lymphocyten und großen Mononukleären eine relative Zunahme (analog anderen Proto-

zoenkrankheiten), dabei nehmen die Polynukleären häufig an Zahl ab. Der häufige Befund von Trypanosomenresten im Plasma von Leukocyten zeigt, daß diese bei der Bekämpfung stets tätig sind, darauf hin weist auch die häufige Hypertrophie der Milz und der Befund zahlreicher Zerfallsformen.

Auch die Blutplättchen erleiden nach Achard & Aynaud eine Abnahme ihrer Zahl.

Die gelösten Eiweißstoffe des Blutplasmas zeigen quantitativ die gleichen Veränderungen wie bei bakteriellen Infektionen, wie Verf. feststellen konnte.

Die Acidität des Blutes nimmt nach Versuchen von Yakimoff & Nierenstein zu.

Lipämie ist von Verf. und neuerdings von Durham beobachtet worden.

Hauptsächlich von französischen Autoren ist darauf hingewiesen worden, daß das Blut bei Trypanosomiasis die Eigenschaft zeigt, unter dem Deckglas zu verklumpen, zu agglutinieren. Dies auch sonst beobachtete Phänomen ist tatsächlich bei Trypanosomeninfektion von Mensch und Tier öfters ausgesprochen.

Daß die Wassermannsche Reaktion und die Lecithinausflockung bei Trypanosomiasis manchmal positiv ausfällt, sei nur kurz erwähnt. Stoffwechselversuche beim Naganahunde hat Stähelin ohne eindeutige Resultate angestellt.

Auch die Suche nach Giften der Trypanosomen war trotz zahlreicher Versuche meist negativ.

Daß bei den pathogenen Arten Krankheit und Tod durch eine besondere Giftwirkung der Trypanosomen bedingt sein müsse, erschien sehr wahrscheinlich, denn der Vergleich mit dem Trypanosoma lewisi gestattete ja von einer Wirkung durch das Parasitieren so zahlreicher Individuen im Organismus allein abzusehen. Es lag daher nahe, nach solchen Giften zu fahnden. Ueber diesbezügliche Untersuchungen haben früher Kanthack, Durham & Blandford, Laveran & Mesnil und M. Mayer berichtet, sie haben alle negative Ergebnisse gehabt.

Laveran & Mesnil haben mit Berkefeldfiltraten von Blut, mit Blut nach Erwärmung auf 50°, mit Organextrakten, mit erwärmten und getrockneten Trypanosomenextrakten bei subkutaner und intracerebraler Einverleibung keine Giftwirkung gesehen. M. Mayer konnte durch fraktioniertes Zentrifugieren die Trypanosomen in großen Mengen fast rein gewinnen und sah mit Kochsalzextrakten dieser gleichfalls keinerlei Wirkung, ebensowenig mit Milzextrakten und Pukalfiltraten von Blut. Laveran & Mesnil wandten auch die Kollodiumsäckchenmethode erfolglos an.

Positive Resultate erhielten früher Novy & Mc Neal, die mit Kulturen von Trypanosoma brucei, die durch Wärme abgetötet waren, bei Meerschweinchen Fieber, Abmagerung und lokale Ulzeration sahen (der Versuch ist offenbar nie nachgeprüft worden). Mit abgetötetem Virus derselben Art aus dem Blut erhielt Leber eine Keratitis bei Kaninchen und sogar mit Blut, das therapeutisch von Trypanosomen vorher in vivo befreit worden war.

Max Beck erhielt bei Verimpfung von Tr. gambiense Blut, das nach Verdünnung mit NaCl-Lösung durch Berkefeld- bezw. Asbest-

filter filtriert war, auf Ratten, Kaninchen und Mäuse Krankheitserscheinungen, bei letzteren auch Tod nach 1—2 Tagen. Die überlebenden Mäuse gewannen eine gewisse Resistenz gegen spätere Infektion mit Tr. gambiense.

Laveran & Pettit zentrifugierten Tr. evansi und brucei ab, trockneten sie in vacuo, schwemmten sie wieder in Kochsalzlösung auf und injizierten die Aufschwemmung oder Extrakte diesen Mäusen. Diese erkrankten an Krämpfen, Temperaturherabsetzung, Kollaps und starben zum Teil.

Beck, Laveran & Pettit glauben, daß Endotoxine der Trypanosomenleiber die Wirkung verursachen.

Somit sind bisher alle unsere Erfahrungen über die Art der krankheitserregenden Wirkung der Trypanosomen noch recht lückenhaft, wenn auch neuerdings das Verhalten gegenüber gewissen Arzneistoffen selbst interessante Aufschlüsse gegeben hat, desgleichen die neueren Beobachtungen über die Bildung spezifischer Substanzen. (Ueber beides ist in den speziellen Sonderkapiteln dieses Handbuches nachzulesen.)

Die Einteilung der Trypanosomen.

Koch hatte vorgeschlagen, die wichtigsten Trypanosomen in zwei Gruppen zu zerlegen, und zwar auf Grund ihres morphologischen Verhaltens, der Virulenz und der Beziehungen zum Wirtstier.

Auf Grund der neueren Erfahrungen habe ich an anderer Stelle bereits, basierend auf obiger Idee, eine neue Gruppierung vorgeschlagen, die natürlich nur rein praktische — keine zoologischen — Gesichtspunkte berücksichtigt.

Gruppierung der Trypanosomen nach M. Mayer.

A. Säugetiertrypanosomen.

- I. Auf bestimmte Wirte angepaßte, wenig virulente, in der Kultur leicht züchtbare und unter normalen Verhältnissen nur auf die eigentlichen Wirte übertragbare Arten; zum Teil durch morphologische Merkmale charakterisiert.
  Tr. lewisi — Rindertrypanosomen der Tr. teileri-Gruppe — Trypanosomen verschiedener kleiner Säuger.
- II. Bei natürlicher Infektion nur bei bestimmten Wirten vorkommende, aber auf andere Arten übertragbare pathogene Trypanosomen:
  Die verschiedenen Erreger von Equidenseuchen (Tr. equiperdum, equinum, hippicum) — Tr. gambiense und rhodesiense.
- III. Bei den verschiedensten Säugetieren spontan vorkommende pathogene Arten.
  (Tr. brucei, evansi, und verschiedene „afrikanische Tiertrypanosomen“).
- IV. Den eigentlichen Trypanosomen nahe verwandte Arten (Schizotrypanum cruzi, Endotrypanum schaudinni).

B. Vogeltrypanosomen.

C. Kaltblütertrypanosomen.

Literatur.

ACHARD & AYNAUD, Les globulins dans les infect. p. l. protozoaires. Compt. rend. soc. Biol., T. 67, 213, **1909**.

BECK, Exper. Beitr. zur Infektion mit Tryp. gamb. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34, 318, **1910**.

BRADFORD, siehe PLIMMER.

BRUMPT, Contribution à l'étude de l'évolution des hémogrégarines et des trypanosomes. Soc. de biol., T. 2, 165, **1904**.

BUCHANAN, Some observations on Tr. brucei IV. Report Wellcome Research Laboratory, Khartoum **1911**.

CARINI, Stades endoglobulaires des trypanosomes. Ann. Pasteur, T. 24, 143, **1910**.

CHRISTOPHERS, On a parasite found in persons suffering from enlargement of the spleen in India. Scientific Memoirs by Officers of the Medical and Sanitary Department of the Gouvernment of India, Nr. 8, 11 and 15.

DOFLEIN, Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Jena, Fischer, **1901**.

— Biol. Unters. an Trypanosomen. Sitzungsber. der Gesellsch. f. Morph. u. Phys. München, **1911**.

GIEMSA, Eine Vereinfachung und Vervollkommnung meiner Methylen-Azur-Methylenblau-Eosin-Färbemethode zur Erzielung der Romanowsky-Nochtschen Chromatinfärbung. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 37, 308.

— Ueber die Färbung von Feuchtpräparaten mit Azur-Eosin. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 35, Nr. 40, **1909**.

— Ueber die Färbung von Schnittpräparaten mit Azur-Eosin. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 36, Nr. 12, **1910**.

GOTTBERG, Methoden zur Darstellung von Spirochäten und Trypanosomen in Organschnitten. Arch. f. Hyg., Bd. 65, 243, **1908**.

GRUBY, Compt. rend. des séances de l'acad. des scienc., T. 17, 1134, **1843**.

GUIART, Morphological considerations of the anterior extremity of the trypanosome. Journ. of trop. med., **1904**, 1. Jan., p. 6.

HARTMANN, Das System der Protozoen. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 13, **1909**

HÖHNEL, Ueber Trypanosoma congolense. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, Beiheft 3, **1908**.

KEMPNER, s. RABINOWITSCH.

KENT, A manuel of infusoria, **1880—81**.

KOCH, R., Ueber Trypanosomenkrankheiten. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, S. 1705.

LAVERAN, Sur une méthode de coloration des noyaux applicable en particulier à l'étude des hématozoaires endoglobulaires. Soc. de Biol., Bd. 52, **1900**, séance du 9 juin, p. 549.

LAVERAN & MESNIL, Trypanosomes et trypanosomiases. Paris **1904**.

LAVERAN & PETTIT, Des trypanotoxins. Bull. soc. pathol. exot., IV, **1911**, p. 42.

LEBER, Ueber Trypanosomentoxine etc. Deutsche med. Wochenschr., Jahrg. 34, S. 1850, **1908**.

LEDINGHAM, s. MARCHAND.

LEISHMAN, A method of producing chromatin staining in Sections. Journ. of hyg., Vol. 4, 434, **1904**.

LÉGER, Sur les affinités de l'herpetomonas subulata et la phylogénie de trypanosomes. Soc. de Biol., T. 2, 615, **1904**.

LÜHE, Die im Blute schmarotzenden Protozoen. Menses Handb. der Tropenkrankheiten, Bd. 3, **1906**.

MAYER, MARTIN, Exp. Beiträge zur Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 1, 539, **1905**.

— Pathogene Trypanosomen in Handb. der pathog. Protozoen v. PROWAZEK, **1911**.

MARCHAND & LEDINGHAM, Ueber Infektion mit Leishmanschen Körperchen (Kala-Azar?) und ihr Verhältnis zur Trypanosomenkrankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 47, S. 1, **1904**.

MOORE, Some observations painting to an intracorpuscular stage of development in the trypanosome. Lancet, **1904**, Vol. 1, p. 950.

NIERENSTEIN, Observation on the a cidity etc. Ann. of trop. med. and parasit., Vol. 2, 227, **1909**.

NISSLE, Beobachtungen am Blut mit Trypanosomen geimpfter Tiere. Arch. f. Hyg. u. Inf., Bd. 53, **1905**.

PLIMMER & BRADFORD, Vorläufige Notiz über die Morphologie und Verbreitung des in der Tsetsekrankheit („Fly Disease“ oder „Nagana“) gefundenen Parasiten. Vorgelesen vor der Royal Soc. London am 15. Juni 1899. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 26, 440, **1899**.
PROWAZEK, Beitrag zur Kenntnis der Regeneration und Biologie der Protozoen. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 3, 44, **1904**.
— Studien über Säugetiertrypanosomen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 32, 351.
— Kritische Bemerkungen zum Trypanosomenproblem. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., Bd. 13, 301, **1909**.
RABINOWITSCH & KEMPNER, Beitrag zur Kenntnis der Blutparasiten, speziell der Rattentrypanosomen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30, 251, **1899**.
ROGERS, Prel. note of the development of trypanosomes of the Cuningham-Leishman-Donavan bodies. Lancet, **1904**, Vol. 2, 23. Juli, p. 215.
— The culture of the Donovan bodies. Ind. med. Gazette, Oct. **1904**, p. 386.
ROSENBUSCH. Trypanosomenstudien. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 15, 263, **1909**.
SCHAUDINN, Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochäte. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 20, 387, **1904**.
SENN, Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den flagellaten Blutparasiten. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 1, 344, **1902**.
— siehe WASIELEWSKI.
STÄHELIN, Ueber Stoffwechsel und Energieverbrauch bei Surra. Arch. f. Hyg., Bd. 50, **1904**.
SWELLENGREBEL, La volutine chez les trypanosomes. Compt. rend. soc. Biol., T. 64, p. 78, **1908**.
WASIELEWSKI & SENN, Beiträge zur Kenntnis der Flagellaten des Rattenblutes. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 33, 444, **1900**.
YAKIMOFF, Contrib. aux altérations du sang etc. Ref. Sleep. sickn. Bulletin I **1909**, S. 149.
YAMAMOTO, Ueber den Lokomotionsapparat der Protistenzelle. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 53, 38, **1910**.
ZIEMANN, Eine Methode zur Doppelfärbung bei Flagellaten, Pilzen, Spirillen und Bakterien, sowie bei einigen Amöben. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 946, **1898**.

Das Rattentrypanosoma — Trypanosoma lewisi (KENT).

Obwohl im Rahmen dieses Handbuches nur diejenigen Trypanosomen besprochen werden sollen, die bei den von ihnen befallenen Tieren ausgesprochene Krankheitserscheinungen hervorrufen, so ist es doch nicht zu umgehen, daß wir zunächst das Trypanosoma lewisi näher schildern. Seine Morphologie und Biologie ist am genauesten studiert und ein Verständnis mancher Erscheinungen bei den pathogenen Trypanosomen sensu strict. ohne Kenntnis der Befunde bei Trypanosoma lewisi nicht möglich.

Die erste eingehende Beschreibung dieser Parasiten erfolgte 1878 durch LEWIS, der sie in Indien im Blute von Mus decumanus und rufescens entdeckte und, bald ihre Protozoennatur erkennend, sie zu den Flagellaten stellte. Zweifellos hatte sie vorher schon CHAUSSAT (1850) in Mus rattus gesehen, aber für ein Stadium von Nematoden gehalten. KENT gab ihnen in seinem Handbuche der Infusorien den Namen „Herpetomonas Lewisi“, unter welchem Namen sie noch eine Zeitlang geführt wurden, so besonders von SENN, bis der Name T r y p a n o s o m a, der zuerst von GRUBY für einen Flagellaten des Froschblutes angewandt ist, sich für diesen Parasiten und die ihm nahe verwandten Arten (Surra, Ngana usw.) einbürgerte.

Der Befund LEWIS' wurde bald von anderen Seiten bestätigt, so vor allem von CROOKSHANK, der als erster genauere morphologische Details erkannte und beschrieb, dann von CARTER in Indien. Die 1880 durch EVANS in Indien erfolgte Entdeckung des Surraparasiten verleitete dann eine Reihe von Forschern (so besonders LINGARD), eine Identität der beiden Arten anzunehmen, bis vor allem durch die Beobachtungen KOCHS und die Arbeiten von RABINOWITSCH & KEMPNER, LAVERAN & MESNIL, WASIELEWSKI & SENN die Selbständigkeit der Rattentrypanosomen mit Sicherheit festgestellt werden konnte. KOCH gibt in seinen Reiseberichten von 1898 schon genaue Angaben über das heute noch

als am charakteristischsten geltende Unterscheidungsmerkmal des Trypanosoma lewisi gegenüber anderen Arten, daß nämlich das Hinterende in einen langen schnabelartigen Fortsatz ausläuft, während der Surraparasit dort fast stumpf endigt. Die Uebertragung von Rattenparasiten auf andere Tiere gelang ihm nicht, dagegen konnte er Doppelinfektion mit Surraparasiten und Trypanosoma lewisi erzeugen und dann beide differente Formen im Blute beobachten. Durch Impfung eines Hundes mit solchem Blute konnte er dann wieder eine Arttrennung erhalten, indem das Tier nur an Surra erkrankte.

Das Trypanosoma lewisi ist ein Parasit, der normalerweise — nach den bisherigen Ergebnissen — in keinem anderen Warmblüter als dem Genus Mus dauernd leben kann.

Verbreitung: Die wilden Ratten, Mus rattus (die Hausratte), decumanus (die Wanderratte) und rufescens sind die natürlichen Wirte des Trypanosoma lewisi.

Die Verbreitung der Parasiten ist bereits in allen Weltteilen konstatiert, was wohl mit dem Wandertrieb einzelner Rattenarten und dem massenhaften Verschleppen der Tiere auf Schiffen zusammenhängt. Ueberall da, wo sorgfältige Untersuchungen stattfanden, konnte eine mehr oder weniger ausgedehnte Infektion der wilden Ratten konstatiert werden.

Morphologie (Tafel I, Fig. 1—8).

Die Größe der Parasiten im Rattenblute schwankt beträchtlich, sie beträgt nach Rabinowitsch & Kempner 14—18 μ (ohne Geißel), nach Wasielewski & Senn 8—20 μ, Laveran & Mesnil 24—25 μ. v. Prowazek setzt die Grenze mit Recht noch weiter, auf 7—20 μ.

Die Parasiten zeichnen sich durch eine äußerst starke Beweglichkeit aus, und zwar bewegen sie sich in der Regel mit dem geißeltragenden Ende nach vorn (Bütschli, Wasielewski & Senn). Die Tatsache aber, daß auch umgekehrte Bewegungen mit der Geißel nach hinten stattfinden, haben Rabinowitsch & Kempner betont und v. Prowazek bestätigt. Die Art der Bewegung hat jüngst v. Prowazek genau definiert: Neben Bewegungen des Körpers durch Kontraktionen von Fibrillen, die oft eine leichte Spiraldrehung desselben bedingen, beobachtet man noch eine Vorwärtsbewegung des Parasiten durch die Schwingungen der mit der undulierenden Membran zusammenhängenden Geißel. „Letztere Bewegung beginnt mit einem leichten Wellenberge in der Nähe der Geißelwurzel und erreicht ungefähr im zweiten Drittel des Körpers die höchste Bewegungsenergie, um hernach gegen das freie Ende nach Art der Bewegung eines Wimpelendes leise zu verklingen.“

Was den Bau und die spezielle Form des Trypanosoma lewisi betrifft, so ist dies meist sehr schmal und schlank. Einige morphologische Besonderheiten unterscheiden es von anderen Trypanosomenarten. Das Protoplasma färbt sich mehr oder weniger hellblau und enthält öfters feine Granula; gröbere Granula, wie bei anderen Trypanosomen, werden nicht beobachtet. Charakteristisch für Trypanosoma lewisi ist, daß der ovale Kern (über Bau s. Kapitel Morphologie) am Ende des vorderen Körperdrittels liegt, während er bei anderen Trypanosomen ungefähr die Mitte des Körpers einnimmt. Das Hinterende des Trypanosoma lewisi ist meist sehr

stark schnabelartig zugespitzt, doch ist dieses Merkmal gegenüber anderen Arten nicht stets streng charakteristisch.

Die undulierende Membran ist, entsprechend dem zierlichen schmalen Bau des ganzen Parasiten, nie sehr breit, wodurch auch mehr die Bewegung des oft sehr langen freien Geißelendes bei diesen Trypanosomen zur Geltung kommt, gegenüber der mehr bohrenden Bewegung anderer Arten. Bei guter Färbung läßt sich eine Periplasthülle um den ganzen Parasiten zur Darstellung bringen, wie es schon Wasielewski & Senn und neuerdings besonders v. Prowazek gelang.

Die Teilung: Das Trypanosoma lewisi vermehrt sich im Blute der Ratte teils nach dem Schema einer einfachen Längsteilung in zwei Individuen, teils aber durch multiple Teilung. Bei letzterer ist der Beginn ungefähr der gleiche wie bei der Längsteilung, es teilen sich zunächst die Blepharoplasten und von hier aus die Geißeln, dann erst der Kern; unter allmählicher Aufblähung und Abrundung entsteht bei der multiplen Teilung allmählich eine Rosette, bei der die Blepharoplasten und Geißeln peripher gelagert sind. Auf diese Weise kann eine Teilung bis zu 16 jungen Individuen stattfinden, die dann auseinanderfallen und zunächst noch als junge Formen sich dadurch kennzeichnen, daß Geißel und Blepharoplast an demselben Ende sind (s. Taf. I), diese Formen entsprechen also in ihrem Bau den Crithidien und müssen als „Crithidienformen“ bezeichnet werden. Alles in allem ist die multiple Teilung sehr mannigfach in ihren Formen und vornehmlich die Größe der dabei beobachteten Stadien wechselt ungeheuer.

Carini gibt an, daß er in Lungenausstrichen kleine Cysten mit 8 Elementen gefunden habe, ähnlich den Vermehrungscysten von Schizotrypanum cruzi.

Natürliche Infektion.

Graue und schwarze Ratten, die sich spontan infiziert zeigen, beherbergen die Parasiten monatelang (Rabinowitsch & Kempner beobachteten bis 6 Monate) ohne irgendein Krankheitszeichen zu zeigen; späterhin verschwinden allmählich die Parasiten aus dem Blute. Der Prozentsatz der an verschiedenen Plätzen beobachteten Infizierten schwankt nach verschiedenen Arbeiten nach der Jahreszeit stark, und es scheint, daß dies Verhalten zu den Vorgängen bei der Uebertragung Beziehungen hat. Die natürliche Infektion scheint in der Regel gutartig ohne irgendwelche Krankheitssymptome zu verlaufen, vereinzelt sind aber schon tote Ratten aufgefunden worden, bei denen außer Massen von Trypanosoma lewisi keine Parasiten, die den Tod erklärt hätten, oder sonstige Todesursachen festzustellen waren.

Künstliche Infektion von Ratten.

Durch subkutane, intraperitoneale, perkutane und unter günstigen Bedingungen auch intrastomachale Injektion trypanosomenhaltigen Blutes gelingt es, weiße und graue Ratten zu infizieren. Während die subkutane Infektion bei geringer Blutmenge Mißerfolge ergeben kann, ist die intraperitoneale Impfung fast stets von Erfolg begleitet. 3—7 Tage nach intraperitonealer Impfung konnten Rabinowitsch

& Kempner die Parasiten zuerst im Blute nachweisen. In den ersten 3—4 Tagen, und besonders am dritten, pflegt eine rege Vermehrung durch Teilung in der Peritonealflüssigkeit stattzufinden; auch in den ersten Tagen des Auftretens im Blute finden sich dort multiple Teilungsformen, daneben kleine, junge Formen sehr zahlreich.

Sind die Parasiten einmal im Blute, so sind sie während der ganzen Dauer der Infektion meist darin sehr zahlreich zu finden; während aber auch später manchmal noch Zweiteilungen im Blute gesehen werden, sind multiple Teilungsformen nach den ersten 8. Tagen äußerst selten.

Die Dauer der künstlichen Infektion schwankt bei weißen und grauen Ratten von ca. 3 Wochen bis 4, 6 Monate. Es kommen auch kürzer dauernde Infektionen, besonders bei älteren Tieren, vor.

Was Krankheitserscheinungen bei künstlicher Infektion betrifft, so widersprechen sich darin die Beobachtungen der einzelnen Autoren; die Ursache liegt in der verschiedenen Virulenz der Stämme. Während die Mehrzahl der Tiere (weiße und graue Ratten) die Infektion ohne Krankheitserscheinungen erträgt, nehmen einzelne an Gewicht ab, und es können sogar tödliche Infektionen beobachtet werden; die Autopsie ergibt dann außer einem mäßigen Milztumor nichts Besonderes.

Uebertragung auf andere Tierarten.

Bis vor kurzem stimmten fast alle Beobachter darin überein, daß mit Ausnahme des Meerschweinchens, bei dem eine rudimentäre Infektion zustande kommt, andere Tiere gegen die Rattentrypanosomen sich refraktär verhielten. Wohl konnten bei künstlicher Impfung noch einige Tage vereinzelte Parasiten im Blute oder in serösen Höhlen gefunden werden, aber eine länger dauernde Infektion fand nicht statt. Selbst der Hamster, der ganz ähnliche Trypanosomen beherbergt, war refraktär.

Neuerdings ist es Roudsky & Delanoë nun gelungen, Mäuse mit Tr. lewisi zu infizieren. Roudsky impfte Trypanosomen, die zuerst längere Zeit in Kulturen fortgeimpft waren, auf Ratten zurück und dann in einigen Serien durch diese, indem er bereits nach 48 Stunden, sobald die Infektion akut auftrat, weiter impfte. Dies Virus konnte er dann auf weiße Mäuse übertragen, auch Mus sylvaticus und arvalis waren empfänglich. Zuerst ging die Infektion nur bei einem geringen Teil der weißen Mäuse an, aber es gelangen Passagen und je länger die Passagen wurden, desto virulenter wurde das Virus für Mäuse. Während anfangs nur wenige Tiere der Infektion erlagen, starben bei der letzten (ca. 75.) Passage bereits fast alle Tiere. Der Tod tritt zwischen dem 3. und 6. Tage ein. Multiple Teilungen finden sich häufig in dem stets stark infizierten Blute. Delanoë hat auch mit gewöhnlichen Stämmen positive Impfresultate gehabt, erhielt aber bisher keine Passagen.

Diese Versuche, die wohl noch manche interessante Resultate zeitigen dürften, sind für die ganze Frage der Pathogenität und Virulenz der Trypanosomen von größter Bedeutung.

Hier müssen noch Versuche von Wendelstadt & Fellmer angeführt werden, die fanden, daß Tr. lewisi nach Passage durch Kaltblüter (Ringelnatter, Eidechse, Erdmolch etc.) für Ratten virulenter wurde; sie sahen danach tödlich verlaufende Infektion. (Laveran

& Pettit weisen auf eventuelle Fehlerquellen der Versuche hin, die auf septikämischer Mischinfektion beruhen können.)

Natürliche Uebertragung von Tr. lewisi.

Die Frage, auf welche Weise die natürliche Infektion zustande kommt, haben zuerst Rabinowitsch & Kempner geprüft. Sie sperrten zunächst je eine infizierte weiße Ratte mit einer nicht infizierten zusammen und beobachteten dann in einem Falle nach 11 und einem zweiten nach 15 Tagen Trypanosomen im Blute der normalen Ratte. Da Bißwunden nicht vorhanden waren, schlossen sie auf eine Infektion durch Parasiten der Ratten, nämlich Flöhe oder Läuse. Mikroskopische Untersuchung der Flöhe war negativ, dagegen gelang es ihnen, durch Zerzupfen von Flöhen in physiologischer Kochsalzlösung und intraperitoneale Injektion dieses Materials in 5 Fällen (von 9) 8 Tage nach der Injektion Trypanosomen zu konstatieren. Bei gleichen Versuchen mit Rattenläusen hatten sie negative Resultate. In einem Falle gelang es ihnen auch nach Besetzen einer Ratte mit Flöhen, die von infizierten Ratten abgesammelt waren, eine Infektion zu konstatieren, und zwar nach 18 Tagen.

Aus diesen Versuchen schlossen Rabinowitsch & Kempner, daß die Flöhe die gewöhnlichen Vermittler der Trypanosomeninfektion der Ratten seien. Sivori & Lecler konnten diese Versuche bestätigen; sahen auch im Magen von Flöhen inmitten von hämolytischem Blute normal aussehende Trypanosomen.

Laveran & Mesnil hatten im Magen der Rattenläuse normale Trypanosomen gesehen, ein Befund, der durch v. Prowazek bestätigt werden konnte.

v. Prowazek fand in großer Menge auf den Wanderratten eine Laus, Haematopinus spinulosus (Burmeister), parasitierend, in der er Trypanosomen in verschiedenen Stadien beobachten konnte und so zur Annahme gelangte, daß es hier einen Zwischenwirt für das Trypanosoma lewisi gefunden habe, obwohl ihm „die künstliche Infektion — d. h. die allein beweisende Uebertragung der Parasiten durch Läuse — nicht gelang". Er verfuhr bei letzteren Versuchen ähnlich wie Rabinowitsch & Kempner, dabei untersuchte er einen Teil der abgefangenen Läuse auf Trypanosomen.

In der Laus konnte v. Prowazek die Trypanosomen zuerst im Magendarm, und zwar nicht an bestimmten Stellen, sondern überall frei im Blute herumschwimmend sehen, hier konnte er auch die eigentliche Reifung, dann die sehr selten zu beobachtende Befruchtung und Parthenogenese studieren. Beim zweiten Saugen werden die Parasiten mehr gegen das Ende des Mitteldarmes gedrängt und kommen später im Enddarme, meist in der Region der Malpighischen Gefäße zur Ruhe; dort konnte er die größten Ansammlungen von Ruhestadien an und zwischen den Zellen beobachten. v. Prowazek nahm auf Grund einer Beobachtung an, daß die Parasiten durch das Epithel des Enddarmes in die Leibeshöhle gelangen können. Von dort gelangen sie in den Blutstrom und werden wiederum nach vorn geführt; zweimal sah v. Prowazek im kreisenden Blute Parasiten. Analog den Beobachtungen Schaudinns bei den Vogeltrypanosomen hielt es v. Prowazek für wahrscheinlich, daß die Parasiten vor dem Pumporgan in den Larynx gelangen, um

dann beim nächsten Saugakte bei der ersten Kontraktion in das Blut der Wirtstiere hineingepreßt zu werden. Nur einmal fand v. Prowazek Parasiten in einem Ei (trotz vielfacher Untersuchung), so daß eine Vererbung bei der Laus nicht regelmäßig zu sein scheint.

Neben einer Reihe zweifelloser Involutionsformen konnte demnach v. Prowazek in der Laus komplizierte Entwickelungsvorgänge beobachten, von denen vor allem der Beweis einer **Vermehrung** im Magendarme für die Bedeutung des Haematopinus als echten Zwischenwirt, nicht als mechanischen Ueberträger, sprach.

Die Technik der Untersuchung war neben Paraffinschnitten hauptsächlich die Untersuchung frischer Zupfpräparate des Darmtraktus in Kochsalzlösung.

Es wurde zunächst eine Reduktion und Entwickelung von Geschlechtsformen beobachtet, dabei waren aber die Geschlechtsunterschiede nicht sehr auffällig; am bemerkenswertesten war ein

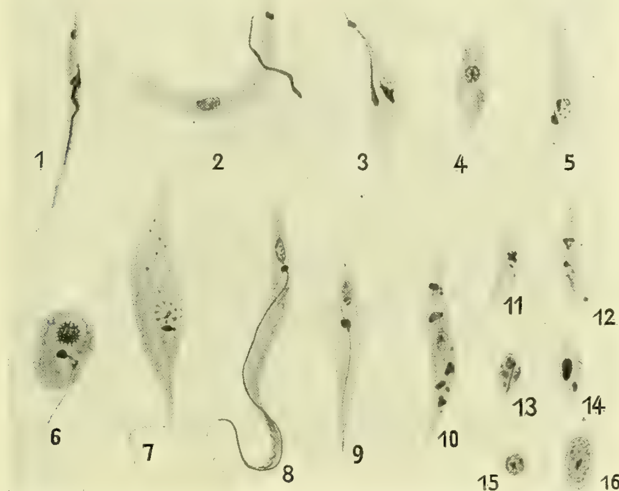


Fig. 2. Trypanosoma lewisi. 1 Fertiges männliches Trypanosom. 2 und 3 Kopulation. 4 Trypanosomen-Ookinet. 5, 6, 7 u. 9 Aufdifferenzierung des Trypanosoma nach der Befruchtung im Körper der Laus. 8 Schmales, dunkel färbbares Trypanosom aus dem Darmkanal der Laus. 10 Trypanosom mit hyperplastischen Blepharoplasten. 11 u. 12 Trypanosom mit vergrößertem Somakern und degenerierenden Blepharoplasten. 13—16 Involutionsformen. Nach v. Prowazek.

rasches Schmälerwerden der Männchen, deren Protoplasma sich nach Giemsa auffallend himmelblau färbte. Der Kern der Männchen wird dabei rasch dicht und nimmt gierig Farbstoff auf, anfangs ist er derb gewunden und ziemlich kurz, später löst er sich in eine leicht gedrehte längere Spirale auf. Es wurden dann Befruchtungsstadien und Ookinetenbildung beobachtet, und von ihnen aus die ganze Aufdifferenzierung der Ookineten zu einem Trypanosoma. Hierbei konnte v. Prowazek die seinerzeit von Senn angezweifelte Ansicht Rabinowitschs & Kempners bestätigen, daß der

Blepharoplast im genetischen Zusammenhange mit dem Somakerne steht.

Im ferneren Verlaufe konnten dann neben zahlreichen normalen Teilungsstadien auch festsitzende Formen beobachtet werden, die sich zwischen den Epithelien festhefteten.

v. PROWAZEKS Angaben wurden von zahlreichen Forschern nachgeprüft.

BALDREY konnte seine hauptsächlichsten Angaben zuerst bestätigen und fand auch winzig kleine Flagellaten in der freien Leibeshöhle, die er für die übertragbaren Formen hielt. Es gelang ihm auch tatsächlich die Uebertragung mit Läusen, die nach der infektiösen Ratte 2 Tage lang an Mäuse und erst dann wieder an eine Ratte angesetzt wurden; die Ratte zeigte nach 17 Tagen Trypanosomen im Blute. Die normale Inkubation abgerechnet, glaubt BALDREY an eine Entwickelungszeit von 8—10 Tagen.

RODENWALDT gelang zwar nicht die Uebertragung, er konnte aber die von v. PROWAZEK beschriebenen Formen größtenteils in Läusen wiederfinden und durch neu beobachtete ergänzen, und bildete alle charakteristischen Stadien in seiner Arbeit ab, darunter auch ganz kleine Formen, die auch er für die Endstadien der Entwickelung ansieht.

Bei den gelungenen Uebertragungsversuchen von BREINL & HINDLE, bei denen nur 20 Stunden Differenz war, ist es wahrscheinlich, daß es sich um mechanische Uebertragung gehandelt hat, trotzdem auch sie Crithidienformen (von ihnen als Herpetomonas bezeichnet) sahen.

Auch MANTEUFELS Versuche, der Läuse vom infizierten Kadaver spontan auf neue Ratten überwandern ließ und dabei Infektion erreichte, sprachen, wie er auch selbst annimmt, mehr für eine „Inokulation infizierten Blutes", in dem die Trypanosomen überlebt hatten. Er glaubt, daß dies bis zu 5 Tagen dauern könne.

GONDER hat inzwischen in 14 von 100 Versuchen mit Rattenläusen Infektion erhalten mit einer Inkubationszeit von 15—30 Tagen, vom Zeitpunkt des Ansetzens der Läuse ab gerechnet; auch er nimmt eine geschlechtliche Entwickelung an (Näheres im Kapitel „Chemotherapie").

NUTALL erhielt gleichzeitig mit 3 Ueberträgern, nämlich Ceratophyllus fasciatus und agyrtes, sowie Haematopinus spinulosus positive Uebertragungsergebnisse und nahm schon wegen der Mehrheit der übertragenden Arten einen mechanischen Modus an.

Nachdem KLEINES verblüffend einfache Versuchsanordnung für Tr. gambiense und brucei die Frage der Entwickelung im Zwischenwirt gelöst hatte, lag es nahe, auch bei Tr. lewisi derartige Versuche anzustellen.

So gelangen denn auch bald STRICKLAND & SWELLENGREBEL derartige Versuche. Die Uebertragungsversuche gelangen ihnen mit im Laboratorium gezüchteten Flöhen (Ceratophyllus fasciatus und agyrtes) in 16 Proz. der einzelnen Versuche. Sie fanden in den Flöhen eine Entwickelung von Crithidien, abgerundeten Formen und kleinen Trypanosomen, die aber stets im Hinterdarm blieben. Wie die Infektion erfolgt, konnten sie nicht ermitteln und hielten es nicht für ausgeschlossen, daß die Endstadien beim Fressen der Flöhe durch die Ratten infizierten. STRICKLAND glaubte später, den Be-

weis hierfür durch einige Verfütterungsversuche sogar erbracht zu haben.

Wenn wir auch bei höher organisierten Tieren solche Infektionsmodus kennen, so erscheinen sie als Regel doch recht zweifelhaft und sind auch bald (s. unten) widerlegt worden.

Minchin & Thomson machten gleichfalls „Serienversuche nach Kleine" mit positiven Erfolgen. Direkte Uebertragungen erhielten sie dabei nie; für die kürzeste Entwickelungszeit nehmen sie 6 Tage an. Dabei wurden einmal infizierte Flöhe für lange Zeit infektiös und konnten zahlreiche Ratten nacheinander infizieren. Später fanden sie bei Versuchen mit einem einzelnen Floh, daß dabei zwischendurch die Infektion ausbleiben und bei später zugesetzten Ratten wieder stattfinden kann. Sie fanden an den Wänden des Rectum die Hauptansiedelung von Crithidienmassen zwischen den Rectaldrüsen. Die Infektion kommt ihrer Ansicht nach dadurch zustande, daß die kleinen Endstadien regurgitiert und beim Biß in die Wunde gebracht werden. Später fanden die Autoren, daß die aufgesogenen Trypanosomen zunächst — zwischen 12 und 36 Stunden nach dem Saugen — in die Epithelzellen des Magendarmtractus eindringen und dort eine multiple Vermehrung durchmachen, aus der wieder Trypanosomenformen hervorgehen. (Die ausführliche Publikation steht noch aus.) Um Stricklands „Freßtheorie" zu widerlegen, stellten sie auch mehrere Serienversuche mit je einem einzigen Floh an. Ein solcher konnte z. B. 7 Ratten nacheinander infizieren; damit ist Stricklands Theorie widerlegt.

Es sind somit Rattenflöhe und Rattenläuse als echte Ueberträger von Trypanosoma lewisi ermittelt worden. Die Entwickelungszeit scheint 6—10 Tage zu betragen. Warum so zahlreiche Experimente mißlangen, ist nicht aufgeklärt, wohl aber haben die meisten Autoren erkannt, daß dabei die Jahreszeit eine Rolle spielt; andererseits zeigte sich ja auch, wie oben bereits erwähnt, an verschiedenen Orten die Zahl der infiziert befundenen Ratten nach der Jahreszeit selbst wechselnd.

Verhalten außerhalb des Tierkörpers.

(Konservierung und Kultivierung.)

Das Trypanosoma lewisi unterscheidet sich auch dadurch von anderen, besonders den eigentlich pathogenen Arten, daß es außerhalb des Tierkörpers noch lange lebend und infektiös sich erhält.

Im defibrinierten bzw. durch Natrium citricum ungerinnbar gemachten Blute verhält es sich nach den Untersuchungen der einzelnen Beobachter folgendermaßen:

1) Bei Zimmertemperatur bleibt das Blut noch bis zu einer Woche infektiös (Rabinowitsch & Kempner). Dies hängt jedoch sehr von der Temperatur ab; so konnten Laveran & Mesnil im Sommer nur bis 4 Tage, im Winter, wenn sie dabei den hängenden Tropfen mit Ratten-, Tauben- oder Hühnerblut mischten, bis 18 Tage lebende Trypanosomen beobachten.

2) Im Eisschrank (4—6^{0}) sah Francis noch nach 81 Tagen, Laveran & Mesnil nach 52 Tagen lebende Individuen; dabei konnten letztere neben dem Auftreten von Granulis in den Trypanosomen noch das Phänomen der Agglomeration (s. unten) beobachten, das mit

der Dauer des Aufbewahrens fortschritt. Nach 53 Tagen war nach LAVERAN & MESNIL solches Blut noch infektiös.

3) Von Temperaturen unter null Grad vertragen sie nach JÜRGENS —5—8° bis 7 Tage, die erst unbeweglichen Individuen werden bei eintretender Erwärmung wieder beweglich. Nach zweistündigem Aufenthalt bei —17° starben sie in den Versuchen von JÜRGENS ab, während LAVERAN & MESNIL bei gleichem Versuche infektiöse Trypanosomen fanden. Den Aufenthalt in flüssiger Luft (—191°) vertrugen sie im Versuche LAVERAN & MESNILS bis zu einer Stunde.

4) Von hohen Temperaturen werden 37° nach RABINOWITSCH & KEMPNER bis zu 1 Woche, nach JÜRGENS 2—4 Tage vertragen. 50° hielten sie nach JÜRGENS 2 Stunden aus, bei 58° starben sie ab. LAVERAN & MESNIL sahen nach 5 Minuten bei 50° keine Bewegungen mehr.

Die Widersprüche in den einzelnen Resultaten erklären sich aus dem verschiedenen Verhalten einzelner Stämme, vielleicht auch dem Alter der betreffenden Individuen; es geht aber daraus zweifellos hervor, daß das Trypanosoma lewisi gegen höhere und niedere Temperaturen sehr widerstandsfähig ist, ohne daß dabei etwa die Bildung von Dauerformen beobachtet wurde.

Kultivierung.

Mc NEAL & NOVY gebührt das Verdienst, die Frage der Kultivierung von Trypanosomen außerhalb des Tierkörpers gelöst zu haben, nachdem schon früher verschiedene Forscher ohne einwandfreie Resultate sich mit dieser Frage befaßt haben.

Der Nährboden Mc NEALS & NOVYS besteht aus einer Mischung von Agar und Tierblut, und zwar erwies sich als fast ausschließlich brauchbar das Kaninchenblut. Die Ursache scheint darin zu liegen, daß das Hämoglobin dieses Blutes nicht so leicht zersetzt wird, wie das anderer Tierarten. Das Wachstum findet in dem Kondenswasser dieses Nährmediums statt, späterhin auch auf der Agaroberfläche. Ursprünglich setzten Mc NEAL & NOVY 1 Teil defibriniertes Blut zu 5 Teilen Agar zu, später fanden sie 2 Teile Blut zu 1 Teil Agar als die beste Mischung; aber auch bei einfachem Zusetzen von defibriniertem Kaninchenblut zum Kondenswasser erzielten sie positive Resultate.

Nach unseren Erfahrungen genügen gleiche Teile Agar und Blut, um fast immer positive Resultate zu bekommen. Wir setzen das defibrinierte Kaninchenblut den bei 50° gehaltenen verflüssigten Agarröhrchen direkt zu und legen sie schräg hin (event. nachdem durch das Schütteln entstandene größere Blasen mit glühender Platinnadel gelöst worden sind, da sie die Bildung von Kondenswasser hindern). Die sofort nach dem Erstarren wieder aufrecht gestellten Röhrchen versehen wir mit Gummikappen und bringen sie 24 Stunden in 37°, wobei sich reichlich Kondenswasser bildet und nicht sterile Röhrchen sich kennzeichnen.

Das Blut zur Impfung entnehmen wir der chloroformierten Ratte nach Abpräparieren der Haut mit LÜHRscher Spritze direkt aus dem Herzen und vermengen es mit wenig Kochsalzlösung. Statt mit drei Oesen zu impfen, impfen wir jetzt die erste Generation stets mit drei Tropfen aus steriler Pipette, wobei nur ganz selten ein Mißerfolg eintritt, weitere Impfungen von Kultur zu Kultur machen wir mit ein bis drei Oesen.

Verhalten in der Kultur (Taf. I, Fig. 9 u. 10).

In dem Kondenswasser der Kulturen zeigen sich nach einigen Tagen (frühestens 3 Tagen bei Zimmertemperatur), während welcher eine Anzahl Individuen absterben, Rosetten von Flagellaten,

bei denen die Geißeln im Zentrum sind, auf der gleichen Seite wie der Blepharoplast (Fig. 3). Diese Rosetten (eigentlich Kugeln), anfangs aus nur wenigen Exemplaren bestehend, nehmen rapid zu und können nach einiger Zeit aus vielen Tausend Individuen zusammengesetzt sein, die alle lebhaft geißeln, zum Teil wird dabei auch der Körper selbst lebhaft hin- und hergeschleudert. Außer diesen Rosetten sieht man häufig einzelne Kugelformen, die man oft in Zweiteilung begriffen vorfindet; daneben finden sich Einzelindividuen der verschiedensten Größen, und zwar von kaum sichtbaren 1—2 μ langen Individuen bis zu ganz großen Formen. Charakteristisch ist die Bewegung der Kulturtrypanosomen: Da bei den meisten die undulierende Membran gar nicht, bei anderen nur ganz primitiv ausgestaltet ist, kennzeichnet sich die Bewegung als eine reine Geißelbewegung, bei der der Körper, ziemlich starr gehalten, flimmernde Vorwärtsbewegungen macht. Schon von dieser Bewegungsart im ungefärbten Präparat kann man auf den Bau der Formen schließen. Diese stellen nämlich Crithidienformen dar, haben also alle den Blepharoplast vor oder neben dem Hauptkern. Einige ausführliche Beobachtungen über das morphologische Verhalten der Kerne in den Kulturen hat jüngst Rosenbusch veröffentlicht.

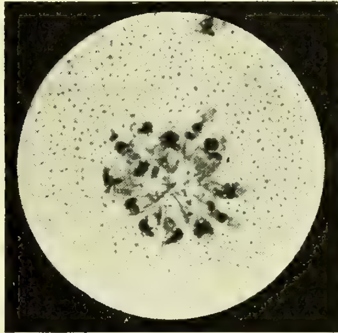


Fig. 3. Rosette aus Kultur von Trypanosoma lewisi. (Orig.-Phot. 1 × 1000.)

Bei Färbung nach Giemsa — die nicht stets gelingt wegen des anhaftenden Serums — zeigen viele Individuen Granula und Vakuolen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese Vakuolen Kunstprodukte sind, da sie in gelungenen Präparaten fast ganz fehlen können; andererseits treten solche tropfenartige Gebilde besonders in ganz alten Kulturen auf, wo sie als Degenerationsprodukte angesehen werden müssen, Doflein hält sie für Lipoidstoffe.

Ob es sich bei den Kulturrosetten um ursprünglich bei der fortwährenden Vermehrung entstehende Haufen handelt, oder um Agglomeration (s. später), ist mehrfach strittig gewesen. Bei einwandfreien Kulturen von Trypanosoma lewisi und sorgfältig angefertigten Präparaten sah ich stets nur Rosetten mit zentralgerichteten Geißeln, die auch schon durch ihre Regelmäßigkeit durchaus nicht an Agglomeration erinnerten. Daß v. Prowazek in seinen primitiven Kulturen auf gewöhnlichem Agar echte Agglomerationen sah, ist wohl kaum zu bezweifeln. sie haben aber wohl nichts mit den Kulturrosetten zu tun.

Bei Zimmertemperatur dauert die Lebensfähigkeit der Kulturen (wenn sie nicht zu reichlich geimpft waren) oft monatelang, so sahen Mc Neal & Novy eine Kultur noch nach 306 Tagen lebend. Durch Ueberimpfung gelingt es, eine große Reihe Passagen zu erhalten, so haben Mc Neal & Novy jetzt weit über 100 Passagen.

Bei 37° geht die Entwickelung der Kulturen bedeutend rascher vor sich, nach spätestens 3 Wochen aber sterben sie ab; die Ursache erkannten Mc Neal & Novy wohl richtig in der raschen Zersetzung des Hämoglobins.

Die Kulturen sind infektiös, und zwar konnten Mc Neal & Novy mit einer 20. Passage noch Infektion erreichen. Mit einer Kultur von 28 Tagen erhielten wir noch eine Infektion nach sechstägiger Inkubation, ähnliches erhielten Laveran & Mesnil mit einer 35-tägigen Kultur. Mit einer Kultur der 163. Passage gelang aber Mc Neal & Novy die Infektion nicht mehr.

Die frühere Angabe dieser, daß sie mit Berkefeldfiltraten Infektion erzielten, wonach also vielleicht noch winzig kleine Formen in der Kultur gewesen sein müßten, dürfte wohl auf einem Versuchsfehler basieren, wenigstens konnte der Versuch nie bestätigt werden.

Agglomeration.

Während Rabinowitsch & Kempner zum Schlusse kamen, daß das Trypanosomenimmunserum keinerlei agglutinierende oder entwickelungshemmende Eigenschaften zeige, konnten Laveran & Mesnil bei Rattentrypanosomen ein Phänomen genau studieren, das sie mit „Agglomeration" bezeichnet haben und das sie im wesentlichen, wie folgt, schildern:

Sie konstatierten eine Agglomeration in vitro:

1. durch längeren Aufenthalt bei niederer Temperatur (Eisschrank),
2. durch den Einfluß von Trypanosomenimmunserum,
3. durch Einwirkung verschiedener anderer Sera.

Der Vorgang der Agglomeration beginnt damit, daß zwei Individuen mit dem Hinterende zusammenhaften, es kommen dann mehr Individuen dazu und es entstehen Rosetten, die aus lebhaft beweglichen Individuen mit nach außen gerichteter Geißel bestehen (Fig. 4). Sekundär können dann mehrere solcher Rosetten noch zusammen verschmelzen, in diesem Falle können bei Bestehenbleiben der Agglomeration die mittleren Elemente zugrunde gehen (wie Laveran & Mesnil annehmen, wegen ungünstiger Lebensbedingung). Bei Anwendung sehr starker Sera kommt es zur Bildung ganz dicht verfilzter Trypanosomenhaufen.

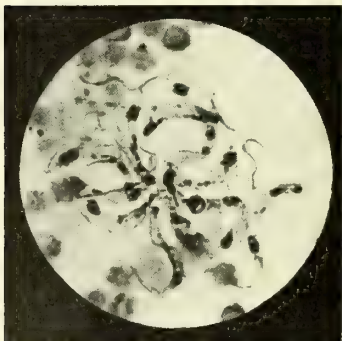


Fig. 4. Agglomeration von Trypanosoma lewisi nach Zusatz von normalem Pferdeserum. (Orig.-Phot. 1 × 1000.)

v. Prowazek glaubt, daß an dem Zustandekommen der Agglomeration der Blepharoplast stark beteiligt sei und daß vielleicht „durch einen Austritt der Blepharoplastsubstanz und ihre Verquellung eine Klebrigkeit des den Blepharoplast einschließenden Zellendes herbeigeführt wird, die erst die Agglomeration ermöglicht".

Es kann nach einiger Zeit wieder eine Desagglomeration der agglomerierten Trypanosomen eintreten, besonders wenn die Beweglichkeit sehr stark ist; läßt dieselbe nach, so kann eventuell die Agglomeration von neuem zustande kommen.

Agglomerierte, bewegliche Trypanosomen sind stets noch infektiös.

Wirksame Sera sind zunächst Immunsera, gewonnen durch wiederholte Inokulation von Ratten. Die Höhe der agglomerierenden Kraft dieser Sera ist abhängig von der Menge der Inokulationen. Temperaturen von 55—58° während $^3/_4$ Stunden zerstören die agglomerierende Wirkung dieser Sera nicht, wohl aber Temperaturen von 63—65° während $^1/_2$ Stunde. Auch Normalsera anderer Tierarten erwiesen sich als wirksam, und zwar wirken nach Laveran & Mesnil Schaf-, Ziegen-, Hund-, Kaninchenserum schwach, Hühner-, Pferde- und (nach Francis) Katzenserum stark agglomerierend. Düring fand auch Katzenserum und einmal Menschenserum stark wirksam.

Gegen höhere Temperaturen verhalten sich die Sera genau wie Immunserum. Laveran & Mesnil weisen besonders darauf hin, daß Hühner- und Pferdesera auch für Rattenblutkörper stark agglutinierend wirken.

Auch Autoagglomeration in Serum und Peritonealsaft ohne Zusatz anderer Sera sind beobachtet worden.

Durch Chloroform oder Formol abgetötete Trypanosomen werden nach Laveran & Mesnil durch wirksame Sera agglomeriert, aber die Agglomeration geschieht dann in Form unregelmäßiger Haufenbildung.

Manteufel hält dies nicht für richtige Agglomeration und fand, daß wenigstens die spezifische Agglomeration an die Vitalität gebunden sei.

Dagegen erhielt Düring sehr schöne Agglomeration gewaschener Trypanosomen durch Zusatz von Brillantkresylblau, Methylenblau, 0,3-proz. Salzsäure und 1-proz. Kochsalzlösung.

Bezüglich der Details der spezifischen Agglomeration und der interessanten Immunitätsverhältnisse bei Tr. lewisi sei ausdrücklich auf das betreffende Kapitel von Schilling verwiesen.

Literatur.

Baldrey, Versuche und Beobachtungen über die Entwickelung von Tr. lewisi. Arch. f. Protistenk., Bd. 15, S. 326, **1909**.

Breinl & Hindle, Observ. on the life history of Tr. lewisi in the rat louse. Ann. of trop. Med. and Paras., Vol. 3, p. 553, **1910**.

Carter, Scientific Memoirs by Medical Officers of the Army of India, Vol. 4, 50, **1887**.

Chalachnikoff, Recherches sur les parasites du sang chez les animaux à sang froid et à sang chaud. Charkow **1888**.

Chaussat, Thèse Faculté Méd. Paris **1850**, Nr. 192.

Clegg, siehe Musgrave.

Crookshank, Flagellated protozoa in the blood of diseaded and apparently healthy animals. Journ. of the Royal Microscopical Society. Nov. **1886**, p. 913.

Danielewsky, La parasitologie comparée du sang. Charkow **1889**.

Delanoë, Sur la réceptivité de la souris au Tr. lewisi. Compt. rend. soc. Biol., T. 70, p. 649, **1911**.

Düring, Studien über Agglom. und Immunität bei Tr. lewisi. Inaug.-Diss. Bern, **1908**.

Francis, An experimental investigation of Trypanosoma Lewisi. Hygienic Laboratory Bulletin 11. Public Health an Marine Hospital Service of U. S. A. Washington, Febr. **1903**.

Gonder, Unters. über arzneifeste Mikroorganismen. I. Tryp. lewisi. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 61, 102, **1911**.

Jürgens, Beiträge zur Biologie der Rattentrypanosomen. Arch. f. Hyg., Bd. 42, 265, **1902**.

Kempner, siehe Rabinowitsch.
Kent, A manual of Infusoria, Vol. 1, 1880/81.
Koch, Reiseberichte. Berlin **1898**, S. 70.
Laveran & Mesnil, De la longue conservation à la glacière des trypanosomes du rat et de l'agglomeration de ces parasites. Soc. de Biol., **1900**, p. 816.
— — Sur l'agglutination des trypanosomes du rat par divers sérums. Ibid., **1900**, p. 939.
— — Sur le mode de multiplication du trypanosome du rat. Ibid., **1900**, p. 976
— Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris **1904**.
Lewis, Flagellated organisms in the blood of healthy rats. Appendix 14 to the Annual Rep. of San. Comm. Gov. of India 1878. Quart. Journ. of Micr. Sc., Vol. 19, 109, **1879**.
— Further observations on flagellated organisms in the blood of animals. Ibid., Vol. 24, **1884**.
Lingard, Report on horse surra. Bombay **1893** and **1899**.
Manteufel, Studien über die Trypanosomiasis der Ratte. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 33, S. 46, **1909**.
— Untersuchungen über spez. Agglom. und Komplementbindung etc. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 28, S. 172, **1908**.
Martini, Vergleichende Beobachtungen über Bau und Entwickelung der Tsetse- und Rattentrypanosomen. Festschr. zum 60. Geburtstage von R. Koch. Jena **1903**, S. 219.
Mesnil, siehe Laveran.
Musgrave & Clegg, Biol. Laboratory. Manila **1903**, Nr. 5, p. 170.
Minchin & Thomson, The transmission of Tr. lewisi by the rat flea. Proc. Roy Soc., Vol. 82, p. 273, **1910**.
— — The transmission of Tr. lewisi by the rat fleas. Brit. med. Journ., **1911**, p. 1309.
— — On the occurrence of an intracellul. stage in the developm. of Tryp. lew. in the rat flea. Brit. med. journ., **1911**, Vol. 2, 19 Aug.
Neal & Novy, Cultivation of Trypanosoma Lewisi. Contribution to Med. Research to V. C. Vaughan. Juni **1903**.
— — On the cultivation of trypanosoma brucei. Journ. of Inf. Diseases, Vol. 1, p. 1, **1904**.
— — The life history of Tryp. lewisi and brucei. Ibid., Vol. 1, 517, **1904**.
Nissle, Zur Kenntnis der Nagana- und Rattentrypanosomen. Hyg. Rundschau, **1904**, Nr. 21.
Novy (s. Neal).
Nuttal, The transmission of Tr. lewisi by fleas and lice. Parasitology, Vol. 1, p. 296, **1908**.
Pfeiffer, Ueber trypanosomenähnliche Flagellaten im Darm von Melophagus ovium. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 50, 324, **1905**.
Prowazek, Studien über Säugetiertrypanosomen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 22, 351, Heft 2.
Rabinowitsch & Kempner, Beitrag zur Kenntnis der Blutparasiten, speziell der Rattentrypanosomen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30, 251, **1899**.
Rodenwaldt, Tr. lewisi in Haematopinus spinulosus. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 52, S. 30, **1909**.
Roudsky, Sur l'inoculat. de cult. de Tr. lewisi au rat blanc etc. Compt. rend. soc. Biol., T. 68, p. 421, **1910**.
— Sur la réceptivité de la souris blanche à Tr. lewisi. Ibid., p. 458.
— Sur le Tr. lewisi renforcé. Ibid., T. 69, p. 384, **1910**.
— Action pathogène de Tr. lewisi etc. Ibid., T. 70, p. 741, **1911**.
Rosenbusch, Trypanosomenstudien. Arch. f. Protistenk., Bd. 15, S. 263, **1909**.
Swellengrebel & Strickland, The development of Tr. lewisi etc. Parasitology, Vol. 3, p. 363, **1910**.
— — Notes on Tr. lewisi etc. Ibid., p. 436.
Senn, siehe Wasielewski.
Sivori & Lecler, Ann. d. Minist. d. Agricult., T. 1 **1902** (Buenos Aires).
Smedley, Cultivation of Trypanosomata. Journ. of Hyg., Vol. 5, Nr. 1, **1902**.
Strickland, The mechanism of transmission of Tr. lewisi. Brit. med. Journ., **1911**, p. 1049.
Wasielewski & Senn, Beiträge zur Kenntnis der Flagellaten des Rattenblutes. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 33, 444, **1900**.
Wendelstadt & Fellmer, Einwirkungen von Kaltblüterpassagen auf Nagana- und Lewisitrypanosomen. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, S. 422, **1909**; Bd. 5, S. 337, **1910**.

Die pathogenen „afrikanischen Tiertrypanosomen".

Schon Livingstone berichtete bei seiner Durchquerung Afrikas über eine Seuche, der seine sämtlichen mitgeführten Rinder erlagen und erwähnt den Zusammenhang mit dem Stiche der Tsetsefliege, die in der betreffenden Gegend (Niederungen am mittleren Zambesi) sehr zahlreich waren. Die Krankheit verlief in wenigen Tagen unter zunehmender Schwäche und Abmagerung des Rindes tödlich. Bruce studierte die Tsetsefliegenkrankheit im Zululande an den Ubombobergen; ihm verdanken wir die erste genaue klinische Schilderung sowie die Entdeckung des Erregers, des Trypanosoma brucei. Der Name Ngana*), der seit Bruce für die Krankheit allgemein wurde, entstammt der Zulusprache und bedeutet kraftlos, nutzlos.

Seitdem sind von einer großen Reihe von Forschern aus den verschiedensten Gegenden Afrikas Berichte über Tierseuchen veröffentlicht worden, bei denen Trypanosomen im Blute der befallenen Tiere gefunden wurden, die dem von Bruce entdeckten Trypanosoma glichen. Damit stimmte auch überein, daß fast überall in diesen Fällen Tsetsefliegen (Glossina) sich in der infizierten Gegend fanden. Es lag somit nahe, ohne weiteres eine Identität mit der Ngana anzunehmen.

Aber in den letzten Jahren hat sich gezeigt, daß ein Teil dieser Seuchen aus klinischen, epidemiologischen und parasitologischen Gründen nicht mehr mit der echten Tsetsekrankheit identifiziert werden konnte und daß ihre Erreger zum Teil als besondere Trypanosomenspecies angesehen werden müssen. Da die Fragen noch im Flusse sind, habe ich in meiner Einteilung diese vorläufig als „afrikanische Tiertrypanosomen" zusammengefaßt, die im folgenden einzeln besprochen werden sollen, wobei die nahe verwandten möglichst zusammengestellt worden sind.

Zahlreiche früher beschriebene Arten wollen andere Forscher an anderen Orten Afrikas wiedergefunden haben und ferner wiederum werden manche Arten als nicht selbständige aufgefaßt. Wir sind noch nicht in der Lage, alle Arten morphologisch scharf zu trennen, besonders auch das Einreihen in kurzgeißelige oder dimorphe Arten ist nicht stets leicht. Vielleicht dürften aber doch die neuerdings von Bruce, der Liverpooler Tropenschule u. a. bei einigen Arten durchgeführten Messungen zahlreicher Trypanosomen noch wertvoll für die Differentialdiagnose werden. Die andere Unterstützung zur Unterscheidung, die „Kreuzinokulation", die namentlich von Laveran herangezogen wird, kann auch versagen. (Hier muß auf den Abschnitt „Immunität" von Prof. Schilling verwiesen werden.)

Trypanosoma brucei (Plimmer & Bradford).
(Erreger der Tsetsekrankheit = Ngana.)

Klinik der Ngana.

Die Ngana als natürliche Infektion ist beobachtet bei unseren meisten Haustieren, nämlich bei Pferd, Esel, Rind, Maulesel, Hund, Katze, Ziege, Schwein.

*) Die Schreibweise „Nagana" ist nicht richtig.

Ngana beim Pferde: Am charakteristischsten ist die Krankheit beim Pferde. Neben der vorzüglichen Schilderung durch Bruce verdanken wir auch Schilling eine gute Beschreibung der Erkrankung.

Inkubation. Bei Spontanerkrankung beträgt die Inkubation ungefähr 10 Tage; Schilling konnte in einem Falle 9 Tage nachweisen.

„Die ersten Zeichen der Erkrankung sind — nach Schilling — Trägheit, rascheres Ermüden bei geringer Anstrengung. Das Tier steht mit gesenktem Kopfe teilnahmlos da, das Auge hat den frischen Glanz verloren." Sehr bald treten bei beginnender Abmagerung Oedeme auf. Bruce schildert den weiteren Verlauf ungefähr folgendermaßen: „Die verschiedenen Oedeme sind veränderlich von einem Tage zum anderen, bald sind sie mehr oder weniger ausgesprochen, bald verschwinden sie ganz. Dabei magert das Tier mehr und mehr ab, das Fell wird struppig unter stellenweisem Haarausfall. Die Schleimhäute der Augen und des Mundes sind blaß und meist kann man eine milchige Trübung der Cornea beobachten. In schweren Fällen und im letzten Stadium der Erkrankung bietet das Pferd eine elende Erscheinung. Es ist zum Skelett abgemagert, bedeckt mit rauhen, struppigen Haaren, stellenweise kahl. Die hinteren Extremitäten und manchmal die Genitalien sind mehr oder weniger ödematös. Das Tier ist oft vollständig erblindet. Zuletzt fällt es kraftlos zur Erde, ohne sich erheben zu können. Die Atmung wird schwerer und es stirbt an Schwäche. Während der Krankheit scheint es nicht zu leiden und die Freßlust ist bis zuletzt gut."

Die Oedeme sind — nach Schilling — wenn sie vorhanden, ganz charakteristisch. „Manchmal tritt als erstes und einzig sichtbares Zeichen eine ‚Beule' an der tiefsten Stelle des Bauches auf. Die Schwellung vergrößert sich und setzt sich nach vorn zum Brustbeine hin, nach hinten gegen die Genitalien zu fort. In jedem einzelnen Falle tritt die scharfe Begrenzung des ödematösen Gebietes hervor, welche demselben eine ausgesprochene ‚schlauchförmige' Gestalt verleiht."

Die Dauer der Krankheit schwankt bei den einzelnen Tieren — und scheinbar nach den Gegenden — sehr, so daß manche Tiere schon nach etwas mehr als 1 Woche, andere wieder nach 2 bis 3 Monaten zugrunde gehen. So schildert Theiler den Verlauf in Transvaal als sehr akut (1—2 Wochen). Schilling hat dagegen in einzelnen Fällen einen sehr chronischen Verlauf, der sich mehr als 6 Monate hinzog, gesehen. (Ueber Parasitenbefunde ohne Krankheitserscheinungen siehe weiter unten.)

Schon vom ersten Beginn der Erkrankung an zeigt sich ein remittierendes Fieber, das stets sehr hohe Temperaturen (um 41° C) erreicht, in einzelnen Fällen hat das Fieber einen mehr kontinuierlichen Charakter. Das Fieber bleibt bis vor dem Tode bestehen oder kann kurz vor dem Tode subfebrilen Temperaturen Platz machen.

Die Anämie, die sehr bald an den sichtbaren Schleimhäuten erkennbar ist, charakterisiert sich bei der Blutuntersuchung als Abnahme des Hämoglobingehaltes und als Oligocytämie. Schilling fand Abnahme des Hämoglobingehaltes bis 25 Proz., Verminderung der

roten Blutkörperchen bis 2270000, bei geringer Vermehrung der Leukocyten bis 11000 im Kubikmillimeter.

Der Puls ist im Fieber stets beschleunigt; die Herzaktion auch bei geringster Anstrengung sehr gesteigert (Schilling). Der Urin ist stets eiweißfrei.

Ngana beim Rinde: Beim Rinde sind die Krankheitserscheinungen viel weniger ausgeprägt wie beim Pferde. Der Verlauf kann von 1 Woche bis über 6 Monate (Bruce beobachtete einen Fall 1 Jahr) dauern; Heilungen sind jedoch nicht häufig. Ich sah Trypanosomen bei eingeborenen Rindern, die noch nach mehr als 1 Jahr vollkommen gesund schienen; nach anderen Fällen zu schließen, handelte es sich um Tr. brucei. Die Symptome sind Abmagerung, Haarausfall und Struppigwerden des Felles. Tränen der Augen und wäßriger Ausfluß aus der Nase, sowie eine Neigung zu Diarrhöen kommen vor. Oedeme sind meist wenig ausgeprägt; Bruce beobachtete solche an den Wammen.

Die Fieberkurve ist weniger charakteristisch; tiefe Morgenremissionen sind die Regel. Auch hier kommt es zu einer hochgradigen Anämie mit starker Abnahme der roten Blutkörperchen.

Beim Rinde scheinen Heilungen gelegentlich spontan vorzukommen, wie schon Bruce erwähnt.

Ngana bei anderen Tieren: Auch der Verlauf bei allen anderen der spontanen Erkrankung ausgesetzten Tieren ist ein ähnlicher. Bei Schafen und Ziegen ist der Verlauf recht chronisch. Betreffs der Esel war lange die Ansicht vertreten — und Koch führt eine Reihe Belege dafür an — daß sie gegen die Seuche immun seien (Livingstone, Koch). Dies scheint jedoch nur auf einer Resistenz bestimmter Eselrassen zu beruhen; wenigstens ist sowohl bei Massai- als auch Maskateseln vielfach inzwischen spontane Ngana konstatiert worden.

Nicht alle befallenen Tiere erliegen der Infektion, einzelne zeigen kaum Krankheitszeichen und auch deutlich erkrankte können genesen. Solche Tiere haben natürlich bezüglich Immunisierung großes Interesse erregt und Versuche veranlaßt, die später besprochen werden sollen.

Fassen wir die Symptome der Nganakrankheit nochmals kurz zusammen, so handelt es sich um eine schwere mit hohem Fieber verlaufende Anämie, die unter starker Abmagerung, teilweise mit Oedemen verbunden, meist zum Tode führt.

Biologie und Morphologie des Trypanosoma brucei.

Im Blute der an Ngana erkrankten Tiere fand Bruce in allen Fällen ein Trypanosoma, das seitdem nach ihm Trypanosoma brucei genannt ist (Plimmer & Bradford 1899).

Das Trypanosoma brucei findet sich im Blute der spontan erkrankten Tiere, besonders häufig nach Einsetzen des Fiebers, vor, die Menge der einzelnen Individuen schwankt sehr. Man kann sagen, daß jedesmal beim Ansteigen der höheren Temperaturen auch eine Vermehrung der Trypanosomen im peripheren Blute stattfindet, beim Sinken der Temperatur oft eine ganz beträchtliche Abnahme; ein völliges Verschwinden kommt jedoch nie vor, kann

aber bei nicht gründlicher Untersuchung vorgetäuscht werden. Dieser Typus zeigt sich am ausgesprochensten wohl beim Pferde.

Gegen das Ende der Erkrankung zu ist oft auch eine Zunahme der Parasiten überhaupt beobachtet, besonders dürfte dies bei sehr akutem Verlaufe der Erkrankung der Fall sein. Werden in einzelnen Fällen Trypanosomen wegen der geringen Anzahl auch nicht mikroskopisch nachgewiesen, so gelingt dies dann doch stets durch den Tierversuch.

Das Trypanosoma brucei findet sich im frischen Blute stets in lebhafter Bewegung; meist ist auch hier das geißeltragende Ende nach vorn gerichtet, doch kommen umgekehrte Bewegungen nicht selten vor.

Die Größe des Trypanosoma brucei schwankt in der einzelnen Tierart niemals so beträchtlich, wie dies beim Trypanosoma lewisi der Fall ist, dagegen schwanken die Individuen sehr nach der Tierart, in der sie — sei es spontan, sei es artifiziell — beobachtet werden. Nach Laveran & Mesnil ist die Länge bei Ratten, Mäusen, Meerschweinchen und Hunden 26—27 μ mit Geißel, bei Pferden und Eseln dagegen 28—33 μ (Taf. I, Fig. 18—20).

Vom Trypanosoma lewisi unterscheiden sich die Naganaparasiten durch größere Breite; sie machen einen etwas plumperen Eindruck. Die undulierende Membran ist meist ziemlich breit und stark gewunden, die freie Geißel nicht übermäßig lang, wodurch auch mehr die Bewegung mit Hilfe der undulierenden Membran zur Geltung kommt, zum Unterschiede von Trypanosoma lewisi. Als weiteres Charakteristikum gilt allgemein, daß das hintere Ende abgestumpft sei; dies stimmt zwar in den meisten Fällen, jedoch kommen auch zahlreiche Exemplare mit spitzem Hinterende vor. Der Blepharoplast liegt meist ziemlich nahe dem Hinterende, ist klein, rundlich. Der Kern liegt fast in der Mitte und färbt sich intensiv nach Romanowsky, ohne meist genauere Struktur erkennen zu lassen. Das Protoplasma färbt sich nach Giemsa ziemlich gleichmäßig und intensiv. In der vorderen Hälfte finden sich häufig kleine Granula im Protoplasma verteilt, die sich rotviolett färben.

Die Geißel ist vom Blepharoplast durch einen kleinen Zwischenraum getrennt.

Beobachtet man jedoch eine größere Zahl von Individuen im gefärbten Präparate, so fallen zwischen einzelnen gewisse Unterschiede auf, die man als Geschlechtsdifferenzen aufgefaßt hat (s. ausführlich S. 327). Nachdem für Tr. lewisi die Berechtigung dieser Auffassung durch die zuerst von v. Prowazek gefundene Weiterentwickelung im Zwischenwirt erwiesen worden ist, hat sie sich inzwischen auch für Tr. brucei als richtig gezeigt durch die Bestätigung der bereits von Koch, Stuhlmann, Keysselitz & M. Mayer u. a. beobachteten Entwickelungsstadien, durch die endgültig beweisenden Versuche von Kleine & Taute.

Die Vermehrung des Trypanosoma brucei im Blute des Säugetieres findet nach dem Typus der Längsteilung statt. Gewöhnlich kommt Zweiteilung vor, seltener können Dreiteilungen beobachtet werden. Meist teilen sich zunächst die Blepharoplasten, dann erst der Kern; die neue Geißel wird dann längs der alten Geißel angelegt, erst wenn diese Teilungen vorbereitet sind, kommt die äußere Teilung des Zelleibes zustande. „Der Zelleib verbreitert sich — nach

v. Prowazek —, das Protoplasma strömt und verdichtet sich gleichsam im Sinne der beiden Tochterindividuen, die von ihrem Geißelende aus sich zu teilen beginnen, während sie in der Mitte noch durch den hautartig verbreiterten Periplasten verbunden sind.“ Da bei der Durchschnürung unter lebhafter Bewegung die Individuen dann nach entgegengesetzter Richtung sich bewegen, kommen Bilder zustande, die eine Konjugation vortäuschen können (Plimmer & Bradford).

Teilungsstadien finden sich stets im Blute vor. Die Dauer der Teilung beträgt nach v. Prowazek 4 Stunden.

Außer diesen Formen wurden andere lebende Stadien im Blute bisher nicht beobachtet, wohl aber werden Leukocyten mit Resten aufgenommener Trypanosomen (besonders Kernteilen), ferner auch hin und wieder frei im Plasma Reste degenerierter Individuen gesehen, gewöhnlich aber kommen letztere Formen erst außerhalb des Körpers im Blute zur Entstehung. Auch in Organausstrichen findet man besonders häufig geißellose Stadien, die zum Teil als Entwickelungsstadien angesprochen werden, aber wohl doch nur Involutionsformen sind. So beschrieben Wendelstadt & Fellmer im Blute nach Behandlung mit Brillantgrün Formen mit Cystenbildung und glauben „diesen Cysten eine Bedeutung bei der Neuentwickelung der Trypanosomen zuschreiben zu dürfen“.

Auch Buchanan sah in Organausstrichen (Lunge, Knochenmark) von Tr. brucei (pecaudi?) aus Gerbillus pygargus (einer ägyptischen Mausart) geißellose rundliche Formen, die er für Entwicklungsstadien hält.

Außer im Blute finden sich bei nganakranken Tieren auch besonders in den Oedemflüssigkeiten Trypanosomen, auch die Cerebrospinalflüssigkeit enthält solche; ferner auch die getrübte Flüssigkeit der vorderen Augenkammer und die Galle (Yakimoff), von inneren Organen besonders Lunge, Knochenmark, Hoden.

Künstliche Infektion mit Trypanosoma brucei.

Blut nganakranker Tiere und desgleichen andere trypanosomenhaltige Körperflüssigkeiten sind infektiös für eine Reihe von Tieren.

Alle Tiere, die der natürlichen Infektion ausgesetzt sind, d. h. bei welchen bis jetzt eine solche beobachtet wurde, sind für künstliche Infektion empfänglich. Die klinische Erscheinung und die Dauer schwanken mit der Virulenz, ähnlich wie bei den natürlichen Erkrankung. Dieser Unterschied in der Virulenz der Trypanosomenstämme, der schon bei der Spontaninfektion eine große Rolle spielt, muß bei allen künstlichen Infektionsversuchen sehr in Betracht gezogen werden, und besonders dürfen aus dem Verhalten von Stämmen, die schon lange künstlich fortgezüchtet sind, keine zu weitgehenden Schlüsse gezogen werden, da sie durch Anpassung an eine bestimmte Tierart, für andere weniger virulent werden können.

Aus diesen Ursachen erklären sich auch die Widersprüche einzelner Autoren, ferner ist die Dauer der Inkubation von der Menge des eingebrachten Materials abhängig.

Für die künstliche Infektion des Pferdes gibt z. B. Theilier 3—12 Tage, Schilling 6—12 als Inkubationszeit an; letzterer für Esel 3—7, für Rinder 4—15 Tage (je nach der Menge des Impfmaterials).

Bei Ziegen und Schafen ist der Verlauf, genau wie bei Spontaninfektion, sehr chronisch. Laveran & Mesnil infizierten eine Ziege, die $6^1/_2$ Monate krank war und sich nachher als immunisiert erwies.

Interessant ist ferner der Verlauf beim Schweine. Es scheint ziemlich widerstandsfähig zu sein. Schilling fand nach 1—14 Tagen zuerst Parasiten bei einem Tiere; nach weiteren 18 Tagen waren sie noch nachweisbar, das Tier starb dann an Schweineseuche; Schilling hält es für möglich, daß ein von Laveran & Mesnil geimpftes und am 94. Tage geimpftes Schwein vielleicht auch an Schweineseuche zugrunde gegangen ist. In den Versuchen Martinis erlag nur ein Eber nach 200 Tagen der Infektion. Die Parasiten sind beim Schweine stets sehr spärlich.

Hunde sind für die Infektion sehr empfänglich, die Krankheitserscheinungen ähneln denen des Pferdes, besonders treten im Verlaufe Oedeme der Genitalien und des Kopfes, trübes Exsudat in der vorderen Augenkammer nebst starker Abmagerung hervor. Die Inkubationszeit beträgt nach unseren Erfahrungen, die sich mit denen anderer Autoren decken, 2—6 Tage, der Verlauf in unseren Fällen 6—12 Tage; Kanthack, Durham & Blandford hatten eine Infektionsdauer von 14—26 Tagen. Durch viele Passagen gelang es uns nicht, die Krankheitsdauer unter 6 Tage herabzudrücken.

Ratten und Mäuse erliegen der Infektion sehr rasch, die Trypanosomen vermehren sich nach dem Auftreten (ca. nach 2 Tagen) sehr stark und Ratten sterben nach 6—9 Tagen, Mäuse nach 4—6 Tagen gewöhnlich bei reichlicher Infektion, auch hier gelang es uns nicht, die Krankheitsdauer durch Virulenzsteigerung unter 4 bzw. 3 Tage herabzusetzen (s. weiter unten).

Von anderen Säugetieren sind positive Versuche gemacht mit:

Katzen, bei denen die Krankheit einige Wochen dauern kann.

Affen, von denen verschiedene untersuchte Arten empfänglich sind.

Kaninchen, die nach 14 Tagen bis 3—6 Wochen sterben. Bei ihnen sind Oedeme des Kopfes und der Genitalien oft sehr ausgesprochen. Die Parasiten sind oft nur durch Rattenimpfung nachweisbar; bei der Sektion besonders im Rückenmark.

Bei Meerschweinchen ist der Verlauf oft sehr chronisch, so sahen Plimmer & Bradford eine Dauer von 18 Wochen; auch hier sind Parasiten stets sehr spärlich.

Auch Igel, Feldmäuse und Murmeltiere erwiesen sich als empfänglich. Interessant ist bezüglich letzterer die Angabe Blanchards, daß sie im Zustande des tiefsten Winterschlafes kaum empfänglich, zum Teil sogar refraktär seien.

Die Infektion von Vögeln ist zum ersten Male Schilling gelungen, und zwar bei der Gans. In seinem ersten Versuche war das Blut der Gans nach 34 Tagen für Hund und Ratte infektiös, die Gans starb nach 136 Tagen. Er wiederholte diesen Versuch dann und konnte sogar eine Virulenzsteigerung für die Gans zustande bringen, so daß das dritte Passagetier schon nach 32 Tagen starb; Göbel konnte Hühner infizieren, von denen zwei starben, und Durham Falco tinnunculus; die Parasiten waren stets nur durch Tierimpfung nachweisbar.

Aehnliche Versuche wie mit Tr. lewisi haben Wendelstadt & Fellmer auch mit Tr. brucei bei Kaltblütern, nämlich bei Nattern, Schildkröten und Molchen angestellt. In der Hauptsache dürfte es sich bei den gewonnenen Resultaten wohl nur um längeres Ueberleben im Blut der Kaltblüter gehandelt haben, dem widerspricht auch nicht das, ja auch in vitro häufige, Vorkommen von Teilungsstadien bei Protozoen. Die rückgeimpften Trypanosomen waren nachher in den Rattenpassagen virulenter als vorher.

Pathologisch-anatomische Veränderungen bei Nganainfektion.

Ueber pathologisch-anatomische Veränderungen bei der Nganainfektion existieren eine Reihe exakter Beobachtungen des Sektionsbefundes bei natürlich und künstlich infizierten Tieren.

Beim Pferde ist ein genauer Befund von Schilling erhoben, wonach im Vergleich mit den anderen Beobachtungen sich als bemerkenswert ergibt: das subkutane Gewebe ist nicht konstant ödematös; Bruce fand es in einigen Fällen mit einer gelatinösen Masse durchtränkt, auch intramuskuläres Oedem sahen er und Theiler. — In der Bauchhöhle findet sich meist mehr oder weniger Exsudat, das bald klar, bald getrübt ist und meist Parasiten enthält. Während die Pleurahöhle meist frei ist, findet sich stets im Pericard eine größere Menge, meist klarer, gelblicher Flüssigkeit, die Parasiten enthält. Ferner fand Martini eine starke Vermehrung des Liquor cerebrospinalis in der Schädelhöhle bei innerem und äußerem Hydrocephalus. — Bei den Organen ist am konstantesten eine Vergrößerung der Milz, doch scheint diese bei sehr chronischem Verlaufe manchmal nicht sehr ausgeprägt, desgleichen sind die Lymphdrüsen stets stark vergrößert. Die Milz enthält viel Pigment, aber stets sehr wenig Parasiten, dafür aber in großer Menge oft Zerfallsformen und Reste von Parasiten, ein Beweis, daß hier die Trypanosomen zugrunde gehen. Diese Degenerationsformen sind öfters als irgendwelche Lebensformen angesehen worden. Die Leber ist gleichfalls oft groß; an den Nieren ist die Anämie sehr ausgeprägt. Am Herzen finden sich häufig Ekchymosen im Pericard, seltener im Endocard; die Muskulatur ist fahl und kann durch oberflächliche Ekchymosen fleckig aussehen. Auch an der Blasenschleimhaut treten solche Blutaustritte gut hervor, ebenso an der Nierenkapsel.

Weniger charakteristisch ist der Befund bei anderen Tieren. Hier treten neben den durch die lokalen Veränderungen bedingten Erscheinungen (Oedeme) konstant nur die Vergrößerung der Milz und der Lymphdrüsen auf, die besonders bei kleineren Tieren und akutem Ablauf (Hund, Katze, Maus) ganz enorm werden können. Neporojny und Yakimoff fanden bei Laboratoriumstieren (welchen ist nicht gesagt) in der Milz neben vergrößerten Malpighischen Körperchen auch solche in regressiver Metamorphose; die Riesenzellen der Milz waren sehr wenig zahlreich, fettig degeneriert und auf dem Wege völliger Nekrose. In der Leber fanden sie Atrophie, fettige Degeneration, nekrotischen Zerfall und Karyolyse der Parenchymzellen und der Kapillarendothelien. Beim Kaninchen konnte Halberstädter in den für dieses Tier charakteristischen

Hodenanschwellungen zwischen den Hodenkanälchen eine sehr reiche Rundzelleninfiltration bei fast völliger Degeneration des Epithels der Kanälchen feststellen. Sehr häufig findet auch eine interstitielle Keratitis bei Nganainfektion statt.

Der Parasitenbefund nach dem Tode entspricht in den meisten Organen dem Blutgehalte, eine Ausnahme machen nur: 1. die Milz, die — wie oben erörtert — stets sehr arm an Parasiten, 2. das Knochenmark, und zwar am meisten das der großen Röhrenknochen. Hier finden sich oft Parasiten in enormen Mengen, und zwar besonders bei Tieren, bei denen in vivo der Blutbefund nur sehr spärlich ist, so insbesondere bei Kaninchen. Es scheint demnach in der Milz der Ort des Zugrundegehens, im Knochenmarke vornehmlich die Stelle für die Vermehrung der Trypanosomen zu sein, vielleicht findet auch gerade hier eine Giftwirkung auf die neugebildeten roten Blutkörper statt, durch die sich die Oligocytämie erklären ließe, eine Wahrscheinlichkeit, die Schilling schon 1902 aussprach. Es sei besonders betont, daß post mortem überaus rasch ein völliger Zerfall der Parasiten im Knochenmark stattfindet, also unmittelbar nach dem Tode untersucht werden muß. Sauerbeck verdanken wir genaue mikroskopische Untersuchungen bei experimenteller Ngana. Er konnte hauptsächlich ausgedehnte Phagocytose in Milz, Leber und Knochenmark feststellen.

Verhalten der Nganaparasiten außerhalb des Tierkörpers.

Trypanosoma brucei ist außerhalb des Tierkörpers viel weniger widerstandsfähig als Trypanosoma lewisi.

Bruce fand eingetrocknetes Blut in Ausnahmefällen noch nach 24 Stunden infektiös, flüssiges Blut noch nach 4 Tagen. Kanthack, Durham & Blandford bestätigten letzteres und sahen sogar noch nach 6 Tagen lebende Trypanosomen, andere konnten dies bestätigen; Laveran & Mesnil empfahlen normales Serum, z. B. Pferdeserum, zuzusetzen.

Niedere Temperaturen vermögen nach Laveran & Mesnils Versuchen nicht im gleichen Maße die Lebensdauer zu verlängern, dagegen erwies sich auch Trypanosoma brucei gegen hohe Kältegrade -55^0 und -191^0 recht resistent und konnte letztere bis zu 25 Minuten ununterbrochen ohne Schädigung vertragen. Dieselben Autoren fanden, daß höhere Temperaturen, nämlich solche von 44 bis 45^0, die Trypanosomen leicht abtöten.

Agglomeration: Den gleichen Vorgang wie bei Trypanosoma lewisi kann man auch bei Trypanosoma brucei beobachten. Im hängenden Tropfen tritt die Erscheinung oft schon spontan ein, auch hier kommen dann wieder Desagglomerationen zustande.

Man kann jedoch — wie auch hier Laveran & Mesnil fanden — den Vorgang erzeugen durch Zusatz von Serum bestimmter Tiere, und zwar erhielten sie ihn besonders durch Pferde- und Schweineserum, weniger gut durch Hammelserum.

Eine spezifische Agglomeration geht der Abtötung der Parasiten bei der Einwirkung von Immunsera voraus, wie Schilling zuerst fand und Martini bestätigen konnte (s. Kapitel Immunität bei Protozoen).

Die Bildung spezifischer Präzipitine konnte M. Mayer einmal beim Nganahunde nachweisen.

Kultur: Die Züchtung des Trypanosoma brucei auf künstlichen Nährböden ist McNeal & Novy gleichfalls gelungen. Es zeigte sich aber, daß die Anpassung des Trypanosoma brucei an die veränderten Lebensbedingungen viel schwieriger ist als bei Trypanosoma lewisi, und daß trotz Modifikation des Nährmediums eine große Reihe der Versuche mißglücken.

Als bestes Nährmedium empfehlen McNeal & Novy jetzt:

Extrakt von 125 g Rindfleisch in	1000 g Wasser
Agar	20 g
Pepton	20 g
Kochsalz	5 g
Normal Na_2CO_3	10 ccm.

Je ein Volum dieses Agars wird bei Temperatur von 55—60° mit der doppelten Menge defibrinierten Kaninchenblutes gemischt. (Nach unseren Erfahrungen ist es des besseren Erstarrens wegen vorteilhafter 25 g Agar zu nehmen.)

Die Kulturen von Trypanosoma brucei entwickeln sich im allgemeinen ähnlich wie die von Trypanosoma lewisi, das Optimum ist 25°; Unterschiede sind:

1. Die Entwickelung geschieht nie so rapid und eine große Zahl der Kulturen geht überhaupt nicht an.
2. Die Kolonien werden nie so zahlreich und im einzelnen nie so groß wie bei Trypanosoma lewisi.
3. Die Anordnung der Individuen erscheint nicht so regelmäßig wie bei Trypanosoma lewisi. Es finden sich in den Rosetten stets einige Exemplare mit dem Geißelende nach innen, andere mit dem Geißelende nach außen. (Nach Smedley ist in den jüngsten Kolonien die Geißel stets nach auswärts gerichtet.)
4. Die Bewegung der Einzelindividuen ist stets langsamer, sie selbst enthalten bald Granula, und öfters zwei bis drei große Vakuolen.

Die Lebensdauer der Kolonien ist nicht sehr groß, über 2 Monate sind keine lebenden gesehen worden.

Die Infektiosität der Kolonien ist gleichfalls sehr wechselnd, doch gelingt Infektion mit jüngeren Kulturen meist. Sind die Kulturen einmal gelungen, dann glückt auch meist die Weiterzüchtung in künstlichen Nährmedien, und McNeal & Novy verfügen bereits über ca. 50 Generationen.

Die Bildung von spezifischen Substanzen in der Kultur prüften McNeal & Novy gleichfalls. Nachdem sie Kulturen 5 Tage bei 34° gehalten hatten, um alle Trypanosomen abzutöten, infizierten sie Mäuse intraperitoneal ohne jeden Erfolg.

Bei Meerschweinchen dagegen sahen sie neben einer Allgemeinreaktion (Fieber und Gewichtsabnahme) auch eine lokale in Form einer Ulzeration. Die Tiere erholten sich aber wieder. Es spricht dieser Versuch jedoch für das Vorhandensein von Giftstoffen.

Uebertragung der Ngana.

Nachdem schon früher, insbesondere in den Berichten Livingstones, auf die Tsetsefliege = Glossina als die Verbreiterin afrikanischer Tierseuchen hingewiesen war, hatte Bruce Gelegenheit in Südafrika, nachdem er den Erreger der Krankheit gefunden, durch

einwandfreie Versuche die Rolle dieser Fliegen bei der Verbreitung zu bestätigen.

Die Frage, ob die von ihm und anderen allein beschuldigte Glossina morsitans die alleinige Ueberträgerin ist, oder auch andere Arten in Betracht kommen, ist jetzt dahin entschieden, daß auch andere Arten die Tsetsekrankheit übertragen können. So fanden Greig und Gray in Uganda, daß dort verschiedene tierpathogene Trypanosomen, darunter scheinbar auch Trypanosoma brucei, durch Glossina palpalis, die Ueberträgerin des Trypanosoma gambiense, übertragen werden, Brumpt nimmt gleiches für die Ngana am Kongo an.

Koch & Stuhlmann stellten dann für Usambara die Rolle von Glossina brevipalpis (nec fusca) und tachinoides für die Uebertragung fest.

Genaueres über diese bei Trypanosomenkrankheiten in Betracht kommenden Stechfliegen bezüglich ihrer Morphologie und Biologie soll am Schlusse in einem besonderen Kapitel besprochen werden.

Bruce bewies die Uebertragung durch die Tsetsefliege:

1. indem er gesunde Pferde von den nganafreien Ubombobergen selbst in das „Fliegenland“ („fly country“ oder „fly belt“) hinabbrachte, ohne daß sie dort grasen oder trinken konnten;

2. indem er Tsetsefliegen an der betreffenden Stelle fing und auf den Bergen gesunden Tieren ansetzte.

In beiden Fällen erkrankten die Tiere an Ngana. Schilling konnte den zweiten Versuch in Togo bestätigen.

Die Tsetsefliege mußte aber Gelegenheit haben, auch beim Fehlen kranker Tiere sich zu infizieren, und hier wiesen die Eingeborenen selbst Bruce auf den richtigen Weg, indem sie nicht die Tsetsefliege, sondern das stets in den „fly country“ zahlreiche Wild als Infektionsvermittler beschuldigten. Bruce konnte durch Ueberimpfung von Blut und später (publiziert durch Theiler) durch mikroskopische Untersuchung bestätigen, daß das große Wild in diesen Gegenden Trypanosomen beherbergt, ohne scheinbar selbst zu erkranken. Er wies im Büffel, Wildebeeste (Catoplecas gnu), Kudu (Strepsicerus capensis), Buschbock (Tragelaphus scriptus sylvaticus) und in einer Hyäne Trypanosomen nach. Seitdem sind solche noch bei Wildschweinen und noch anderen Antilopenarten gefunden worden.

Somit war es erklärt, daß die Tsetsefliegen sich stets auch beim Fehlen erkrankter Haustiere neu infizieren konnten. Das Vorhandensein von Trypanosomen im Blute scheinbar gesunder Tiere gab aber auch die Anregung, die der Erkrankung ausgesetzten Tiere genauer zu untersuchen und ergab, daß solche Tiere die Krankheit überstehen können und trotzdem noch Parasiten beherbergen, also gleichfalls „Parasitenträger“ darstellen.

Trotzdem so die Gelegenheit sich zu infizieren für die Tsetsefliegen in hohem Grade geboten war, sprach alles dafür, daß sie nicht als mechanische, sondern als echte Ueberträger, d. h. solche, in denen eine Weiterentwickelung der Parasiten stattfindet, wirkten.

So fand R. Koch bei der Untersuchung des Darminhaltes von Glossinen in verseuchten Gegenden denn auch verschiedene Trypanosomenformen, die er als Entwickelungsformen ansprach. Analog der

von v. Prowazek als Geschlechtsdifferenzen aufgefaßten verschiedenen Flagellatenarten bei Trypanosoma lewisi faßte auch er die Formen zum Teil als männliche oder weibliche auf. (Gray & Tulloch fanden ähnliche Formen bei Gl. palpalis.)

Stuhlmann verfolgte Kochs Befunde weiter und experimentierte vor allem auch mit gezüchteten und künstlich infizierten Fliegen. An der Hand genauer anatomischer Untersuchungen der Fliegen stellte er das Verhalten der aufgenommenen Trypanosomen in Ausstrich- und Schnittpräparaten fest. Er konnte die von Koch gesehenen Formen zum größten Teil wiederfinden. Er fand, daß es zuerst im sogenannten Hinterdarm (s. Schema Fig. 5) zu einer starken Vermehrung der Parasiten kam, die dann nach vorn weiterschritt. Von den gesehenen Formen fassen Koch & Stuhlmann breite, blau färbbare, protoplasmareiche Flagellaten mit ziemlich großem rundlichen lockeren Kern als weibliche; schlanke, mehr rötlich gefärbte Formen mit schmalem dünnen Kern als männliche Formen auf. Der Kern der letzteren, die Stuhlmann nur im Oesophagus und Proventrikel sah, hatte 8—32 Chromosomen. Daneben unterschied Stuhlmann noch indifferente und amöboide Formen.

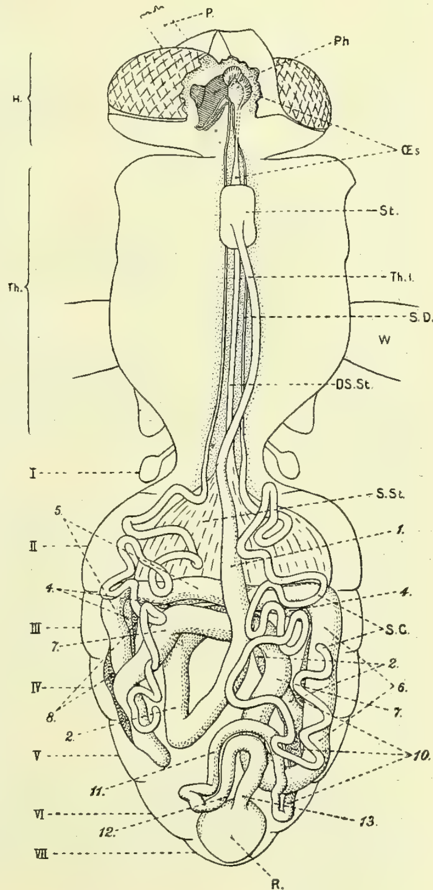


Fig. 5. *Ph* Pharynx. *Oes* Oesophagus. *St* Proventrikel. *Th.I* Thoraxteil des Intestinaltraktes (Vorderdarm etwas nach rechts verlagert). *S.D* Ausführungsgang der Speicheldrüse. *S.St* Saugmagen (Kropf). *DS.St* Ausführungsgang des Saugmagens. *S.G* Speicheldrüse (rechts eine stärker entwickelte als links). 1—13 Schlingen des Abdominalteiles des Intestinaltraktes = Mitteldarm und Hinterdarm. *R* Rectalblase. *K* Kopf. *Th* Thorax. *I—VII* Abdominalsegmente. (Nach Minchin.)

Koch hatte auch bereits ganz kleine Formen beobachtet, die Stuhlmann im Rüssel sah. Keysselitz & M. Mayer sahen ganze Haufen davon an der Rüsselwand agglomeriert. Nach übereinstimmender Ansicht handelt es sich dabei um die wieder übertragungsfähigen Formen.

Statistische Zählungen ergaben bei Stuhlmann, daß die Zahl der Fliegen, die bei künstlicher Infektion eine Dauerinfektion erhielten, ungefähr mit dem Prozentsatz der infiziert eingefangenen übereinstimme (10 Proz.). Am sichersten gelang Stuhlmann die In-

fektion bei erstmaliger Fütterung der noch nüchternen jungen Fliegen, und KEYSSELITZ & M. MAYER haben die Hypothese aufgestellt, daß die Dauerinfektion wahrscheinlich nur dann zustande komme, wenn bereits die erste Mahlzeit infektiös sei.

An der Bedeutung der Flagellatenbefunde in Tsetsen waren Zweifel aufgetaucht, nachdem auch bei solchen an nicht infizierten Plätzen Flagellaten gefunden waren. Zahlreiche Forscher, die gar keine Gelegenheit zu eigenen Untersuchungen hatten, glaubten daher durch die geistreichsten Hypothesen und Theorien die angenommene Entwickelung in den Tsetsen erschüttern zu können.

Es ist durch KLEINE inzwischen der Beweis der Weiterentwickelung von Tr. brucei in Glossinen in einwandfreier Weise erbracht worden. Zunächst von mikroskopischen Befunden ganz absehend, stellte sich KLEINE die Aufgabe, zu untersuchen, ob infizierte Fliegen nach einem gewissen Zeitraum die Parasiten wieder übertragen könnten. Er arbeitete mit Glossina palpalis in Ngana-freier Gegend. Nachdem die Fliegen zuerst an infizierten Tieren genügende Zeit gesogen hatten, wurden sie täglich gesunden Tieren angesetzt. Dabei zeigte sich, daß die benutzten Fliegen in zwei Versuchsserien einmal am 15., ein zweites Mal am 18. Tage infektiös wurden und es für lange Zeit blieben. Bei der genauen Prüfung der Infektiosität von 20 Fliegen am 66. Tage zeigte sich, daß nur noch 2 davon imstande waren, die Versuchstiere zu infizieren. Die Zeit zwischen dem Stich und dem Auffinden von Trypanosomen bei den Versuchstieren schwankte zwischen 5 und 11 Tagen.

Mikroskopische Untersuchungen wurden später besonders bei Tr. gambiense-Versuchen angestellt und bewiesen, daß die Mehrheit der früher gesehenen Formen tatsächlich in den Entwickelungskreis von Trypanosoma brucei gehörten.

Durch Benutzung von Glossina palpalis zu den geglückten Versuchen war auch der Beweis geliefert, daß nicht nur Glossina morsitans als Ueberträger in Betracht kommt. FISCHER konnte durch weitere Versuche bestätigen, daß Glossina palpalis das Tr. brucei übertragen kann.

Es sind daher verschiedene Glossina-Arten als die echten Zwischenwirte von Trypanosoma brucei anzusehen.

Ob daneben auch mechanische Uebertragungen durch Tsetsen und andere Stechfliegen vorkommen, tritt diesem Befunde gegenüber in den Hintergrund, jedenfalls dürften sie meist nur eine sekundäre Rolle spielen.

Literatur.

BLANCHARD, Expérience et observations sur la marmotte en hibernation. — Réceptivité à l'égard des trypanosomes. Soc. de Biol., **1903**, p. 1122.

BRADFORD, s. PLIMMER.

BRODEN, Les infections à trypanosomes au Congo. Bull. de la Soc. d'Etudes coloniales, Febr. **1904**.

BRUCE, Preliminary report on the tsetse-fly disease or Nagana in Zululand (Durban), **1895**.

— Further report on the tsetse-fly disease or Nagana. London, Harrison & Sons, **1897**.

BRUMPT, La maladie désignée sous le nom d'Aino par le Somalis de l'Ogaden etc. Compt. rend. soc. de Biol., T. 1, 673, **1904**.

BUCHANAN, Some observations on Tr. brucei. IV. Report Wellcome research laboratory, Khartoum 1911.
DURHAM, s. KANTHACK.
— Notes on Nagana etc. Parasitology, Vol. 1, 227, 1905.
FISCHER, Beitr. zur Kenntnis der Trypanosomen. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 70, 93, 1911.
GROTHUSEN, Ueber das Vorkommen der Tsetse-(Surra)-Krankheit beim Zebra. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 7, 387, 1903.
GOEBEL, Le Nagana chez la poule. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, 511, 1908.
HALBERSTÄDTER, Untersuchungen bei exp. Trypanosomenerkrankungen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, 525, 1905.
KANTHACK, DURHAM & BLANDFORD, On Nagana or tsetse-fly disease. Proc. Royal Soc., Vol. 64, 1898. — Dasselbe in deutscher Sprache. Hyg. Rundschau, Bd. 8, 1185, 1898.
KEYSSELITZ & MAYER, Zur Frage der Entwickelung von Tr. brucei etc. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, 532, 1908.
KLEINE, Positive Infektionsversuche mit Tryp. brucei durch Gl. palp. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 35, 469, 1909.
KOCH, R., Vorläuf. Mitteilung über eine Tropen- und Forschungsreise. Deutsche med. Wochenschr., 1905, S. 1865.
— Reiseberichte. Berlin 1898.
— Ein Versuch zur Immunisierung von Rindern gegen Tsetsekrankheit. Beibl. d. Deutsch. Kolonialblattes vom 15. Dez., 1901.
— Ueber Trypanosomenkrankheiten. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 47, S. 1705.
KUMMER, Ist der Massaiesel immun gegen die Tsetsekrankheit? Tropenflanzer, 1902, S. 525.
LAVERAN, Rapports à l'Académie de Médecine. 30. Juni 1903 und 26. April 1904.
— Sur l'existence d'une trypanosomiase des équidés dans la Guinée Française. Compt. rend. soc. Biol., T. 1, 326, 1904.
— Note pour servir à l'histoire des Trypanosomes du Soudan anglo-égyptien. Ibid., T. 1, 292, 1905.
LAVERAN & MESNIL, Sur le mode de multiplication du trypanosome du Nagana. Compt. rend. soc. Biol., 1901, p. 326.
— Sur la nature centrosomique du corpuscule chromatique postérieur des trypanosomes. Ibid., 1901, p. 329.
— Recherches morphologiques et expérimentales sur les trypanosome du Nagana. Ann. de l'inst. Past., 1902, p. 1.
— — De l'évolution du Nagana et de sa variabilité suivant les espèces animales. Bull. d. l'Acad. de Médec. 3. Juni 1902.
— — Recherches sur le traitement et la prévention du Nagana. Ann. d. l'inst. Past., 1902, p. 785.
— — Trypanosomes et trypanosomiases. Paris 1904.
LIVINGSTONE, Missionary travels and researches in South Africa. London 1857.
MARTINI, Ueber die Entwickelung der Tsetseparasiten in Säugetieren. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 42, 341, 1903.
— Vergleichende Beobachtungen über Bau und Entwickelung der Tsetse- und Rattentrypanosomen. Festschr. zum 60. Geburtstage v. ROBERT KOCH. Jena 1903, S. 219.
— Untersuchungen über die Tsetsekrankheit zwecks Immunisierung von Haustieren. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 50, S. 1, 1905.
MAYER, Experimentelle Beiträge zur Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. exp. Ther. u. Pathol., 1905, H. 2.
MESNIL, s. LAVERAN.
MCNEAL, s. NOVY.
NEPOROJNY & YAKIMOFF, Ueber einige pathol.-anatomische Veränderungen bei experimentellen Trypanosomen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Sitzungsber. Autoref., Bd. 35, 467, 1904.
NISSLE, Zur Kenntnis der Nagana- und Rattentrypanosomen. Hyg. Rundschau, 1904, Nr. 21, S. 1039.
— Beobachtungen am Blute mit Trypanosomen geimpfter Tiere. Archiv f. Hyg., Bd. 53, 1905.

Novy & Mc Neal, On the cultivation of Tryp. brucei. Journ. of inf. diseases, Vol 1, p. 1, 1904.
— — The life history of Tryp. lewisi and Tryp. brucei. Ibid., Vol. 1, 517, 1904.
Plimmer & Bradford, Vorläufige Mitteilung über die Morphologie und Verbreitung der in der Tsetsekrankheit gefundenen Parasiten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, H. 14/15, S. 440, 1899.
Rennes, Bull. Soc. centr. méd. vét., 30. Sept. 1903 und 30. April 1904.
Sander, Beiträge zur afrikanischen Tsetsekrankheit. Verhandl. des Deutsch. Kolonialkongresses, Berlin 1902.
Sauerbeck, Beitr. zur pathol. Histologie der experimentellen Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 52, S. 31, 1905 und Bd. 53, S. 512, 1906.
Schilling, Bericht über die Surrakrankheit der Pferde. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 545, 1901.
— Bericht über die Surrakrankheit der Pferde. Ebenda, Bd. 31, 452, 1902.
— Immunisierung von Rindern gegen die Surrakrankheit. Deutsch. Kolonialbl., 1902, S. 315.
— Bericht über weitere Versuche betr. die Tsetsekrankheit. Ebenda, 1902, S. 522.
— Bekämpfung der Surrakrankheit in Togo. Ebenda, 1904, Nr. 1, S. 20.
— Ueber die Tsetsekrankheit oder Nagana. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 21, 476, 1904.
— Bericht über Untersuchungen betr. Viehkrankheiten im Schutzgebiete Togo, 1903/1904; Deutsches Kolonialbl., 1905, H. 10, S. 319.
— Versuche zur Immunisierung gegen Tsetsekrankheit. Ebenda, 1905, H. 12, S. 385.
Smedley, Cultivation of Trypanosomata. Journ. of hyg., Vol. 5, Nr. 1, 1905.
Stähelin, Ueber Stoffwechsel und Energieverbrauch bei der Surrakrankheit. Arch. f. Hyg., Bd. 50.
Stuhlmann, Bericht über Land- und Forstwissenschaft in Deutsch-Ostafrika, Bd. 1, 1902.
— Beiträge zur Kenntnis der Tsetsefliege. Arb. aus dem Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, 301, 1907.
Szewsyck, Bull. soc. centr. méd. vét., T. 10, 1903.
Theiler; Die Tsetsekrankheit. Schweiz. Arch. f. Tierheilk., Bd. 43, 1901.
Wendelstadt & Fellmer, Einwirkung von Brillantgrün auf Nagana-Tryp. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 52, 261, 1905.
Yakimoff, Zur Biologie der Trypanosomen. Autoref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Sitzungsber., 1. Abt., Bd. 35, 533, 1904.
Yakimoff (s. Neporojny & Yakimoff).
Ziemann, Tsetsekrankheit in Togo. Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 40, S. 930.
— Vorläufiger Bericht über das Vorkommen der Tsetsekrankheit im Küstengebiete Kameruns. Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 15 u. 16.
— Beitrag zur Trypanosomenfrage. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 38, H. 3 u. 4, 1905.

Trypanosoma dimorphon (Dutton & Todd)
(Erreger einer Pferdeseuche in Gambia).

Auf ihrer ersten Expedition zur Erforschung der menschlichen Trypanosomen in Senegambien entdeckten Dutton & Todd auch unter den dortigen Pferden eine Seuche, bei der sie Trypanosomen im Blute fanden. Unter 36 untersuchten Pferden fanden sie 10 infiziert mit einem Trypanosoma; die meisten Tiere machten keinen sichtlich kranken Eindruck mit Ausnahme eines Tieres. Zwei von den Tieren starben und kamen zur Sektion.

Der Verlauf der Erkrankung ist nach dem Berichte der beiden Forscher ungefähr der folgende:

Die ersten Zeichen sind Abnahme der gewöhnlichen Lebhaftigkeit und Ausdauer. Die äußere Erscheinung ist dabei noch vortrefflich, die Temperatur ist etwas erhöht (bis 39⁰), im Blute finden sich spär-

liche Parasiten (bis zehn im Gesichtsfeld), oder sie fehlen gänzlich während längerer Zeit. 2—3 Wochen später wird die Krankheit deutlicher, das Tier magert ab, läßt den Kopf hängen, die Augen verlieren den Glanz, und der Reiter bemerkt eine gewisse Schwäche des Tieres. Dabei tritt periodisch Fieber auf, während dessen meist Parasiten im Blute zu finden sind.

Einen Monat später ist die Abmagerung viel ausgesprochener, und zwar besonders an den Seiten. „Das Fleisch scheint von den Seiten nach dem Bauche herunter zu rutschen"; trotzdem der Bauch breit und dick aussieht, ist kein Oedem nachweisbar. Am schlaffen Scrotum hängen die Hoden so tief herab, daß sie Oedem vortäuschen können. Manchmal wird wäßriger Ausfluß aus den Augen beobachtet. Niemals traten bei einem der Tiere Oedeme oder Sträuben der Haare wie bei Ngana auf. Dies Stadium dauerte bei einem der beobachteten Tiere 10 Monate, viermal wurden während dieser Zeit Parasiten im Blute gefunden, und zwar jedesmal bei erhöhter Temperatur von ca. 39,5^{0}. Mit dem Fortschreiten der Krankheit wird die Abmagerung vollkommen, die Knochen stehen weit hervor, an den vorragenden Stellen und unter dem Sattel werden die Tiere leicht wund. Manchmal besteht weißlicher Ausfluß aus den Augen; Oedeme fehlen auch jetzt gänzlich, ebenso Hämorrhagien der Schleimhäute und Hämoglobinurie. Parasiten werden jetzt fast stets konstant und oft in größerer Zahl gefunden. Die Temperatur schwankt, ist aber immer hoch, bis 40,5^{0} in maximo.

Von zwei an der Seuche gestorbenen Pferden dauerte bei einem der Todeskampf (abnorme Schwäche, schwache Atmung, starker Schweißausbruch, zuletzt Krämpfe) 3 Tage, das zweite starb plötzlich. Es scheint, daß Heilungen vorkommen können.

Die Sektion der beiden Fälle ergab gelbliches, gelatinöses Exsudat um den Schlauch, bei einem auch am Bauche, ferner Exsudat in der Peritoneal-, Pleura- und Pericardhöhle. Die Lymphdrüsen waren vergrößert, teils gelblichwäßrig, teils mit schokoladenbraunem Zentrum, andere wieder zeigten Hämorrhagien. Die Milz war nicht vergrößert, die Leber verfettet; in einem Falle waren auch am Herzen verfettete Stellen.

Die Dauer der Krankheit scheint sehr wechselnd zu sein; der Nachweis der Trypanosomen ist zur Diagnose — besonders zu Beginn — unerläßlich.

Inzwischen sind von verschiedenen Gegenden Afrikas Trypanosomen beschrieben worden, die als Tr. dimorphon angesprochen werden.

Morphologie des Trypanosoma dimorphon.

Dutton & Todd beschrieben drei Arten des Parasiten, die sie im Blute der erkrankten Tiere (Pferde und Ratten) sahen.

1. Im Anfange der Erkrankung sahen sie 11—13 μ lange, 0,8—1 μ breite „kaulquappenartige" Formen mit ganz feiner kurzer Geißel. Der Blepharoplast sitzt nahe dem stumpfen Hinterende. Diese Formen verschwinden in späteren Stadien. Längsteilungen dieser Form kommen vor; feine Granula desgleichen. Die undulierende Membran ist sehr schmal.

2. Lange Formen von 26—30 μ Länge und 1,6—2 μ Breite. Der Blepharoplast ist 1,6—3,2 μ von dem bald spitzen, bald stumpfen

Hinterende entfernt. Die Geißel ist sehr lang. Diese Form ist besonders in den letzten Lebenstagen im Blute sehr zahlreich; auch bei ihr ist Längsteilung beobachtet.

3. Bei noch nicht weit vorgeschrittener Erkrankung fand sich noch eine dritte Form, „stumpy form", mit dickem, kurzem Körper und sehr kurzer Geißel. Bei einer Länge von 16—19 μ betrug die Breite 3,4—3,5 μ. Uebergänge zwischen diesen Formen kommen vor; ferner sahen DUTTON & TODD in gefärbten Präparaten öfters Formen mit auffallend blassem Protoplasma, die sie mit den hyalinen Formen des Trypanosoma brucei von PLIMMER & BRADFORD vergleichen. Die neueren Forschungen lassen es als wahrscheinlich erscheinen, daß es sich hier um Geschlechtsunterschiede handelt.

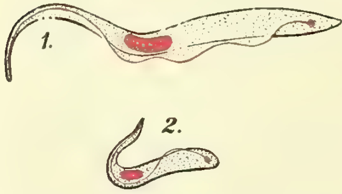


Fig. 6. Trypanosoma dimorphon (ca. 2000-fach). 1. große, 2. kleine Form. Nach LAVERAN & MESNIL.

LAVERAN & MESNIL konnten in ihren Versuchen die „stumpy Form" nicht beobachten, ferner fanden sie, daß die langen Formen keine lange freie Geißel hatten, sondern, daß sich bei ihnen und bei der kurzen Form das Protoplasma fast bis an das Ende der Geißel fein ausgezogen fortsetzt. Die Schmalheit der undulierenden Membran konnten LAVERAN & MESNIL bestätigen; die oben geschilderten blassen Formen halten sie für Involution (Fig. 6).

Unter dem Deckglase beobachteten LAVERAN & MESNIL leichte Spontanagglomeration der Trypanosomen, wobei sie sich lateral mit den Hinterenden aneinander legten.

Kultur des Trypanosoma dimorphon gelang LAVERAN & MESNIL nur in einem Falle, und auch in diesem fand nach 14 Tagen ein Absterben statt; nach 1 Monat war alles Leben erloschen; Ueberimpfungen mißlangen stets.

Uebertragung auf andere Tiere.

Bei Ratten tritt nach 3—12-tägiger Inkubation der Tod nach 20—70 Tagen ein; bei Mäusen nach 2—7-tägiger Inkubation innerhalb 16—30 Tagen (DUTTON & TODD). LAVERAN & MESNIL erhielten mit dem ihnen von DUTTON & TODD übersandten Virus etwas andere Werte; eine Maus starb erst nach $5^1/_2$ Monaten.

Meerschweinchen: Inkubation 4 und 8 Tage, Tod nach 29 und 31 Tagen (DUTTON & TODD).

Kaninchen: Inkubation 13 Tage, Tod nach 53 Tagen.

Affen scheinen nach DUTTON & TODDS und LAVERAN & MESNILS Versuchen wenig empfänglich.

Hunde starben nach ca. 3 Wochen, eine Hündin lebte jedoch, nachdem sie anfangs, wie die anderen Tiere, zahlreiche Parasiten im Blute hatte, noch nach $10^1/_2$ Monaten.

Rinder: Ein Kalb starb nach 20, ein Ochse nach 40 Tagen, die Autopsie ergab nur Schwellung der Lymphdrüsen.

Ziegen zeigten Trypanosomen im Blute, hatten Fieber, genasen aber dann; auch Schafe scheinen wenig empfänglich. Nur eine Ziege

Laverans & Mesnils starb nach 12 Tagen, dieselbe war gegen Ngana immun (14 Tage vorher durch Impfung geprüft); dieser Versuch bewies also die Verschiedenheit von Ngana und diesen Parasiten.

Pferde: Ein von Laveran & Mesnil geimpftes Pferd zeigte nach 11-tägiger Inkubation Parasiten und Fieber; am 50. Tage Oedem am Bauch, wie bei Ngana, das etwa $1^1/_2$ Monate bestehen blieb. Sonst keine Krankheitszeichen. Am 183. Tage waren noch Parasiten nachweisbar.

Die abweichenden Beobachtungen morphologischer und biologischer Art in den Versuchen Laveran & Mesnils werden heute so aufgefaßt, daß es sich um ein anderes als das ursprünglich beschriebene Virus gehandelt hat.

Uebertragung.

Dutton & Todd glaubten, daß die in Senegambien häufige Glossina palpalis oder Stomoxys die Ueberträger seien; diesbezügliche Versuche blieben in allen Fällen negativ. Ihre erstere Annahme ist aber aus Dahomey bestätigt worden, wo Bouet & Roubaud Tr. dimorphon als endemisch feststellten und es durch den Stich wildgefangener Glossina palpalis auf verschiedene Haustiere übertragen konnten. In Uganda fanden Bruce, Hamerton, Bateman & Mackie Tr. dimorphon wieder und erhielten — wenn auch relativ wenige — positive Ueberimpfungen in „Serienversuchen nach Kleine" sowohl mit gefangenen als gezüchteten Glossina palpalis. Die Entwickelungszeit betrug 27 bzw. 14 Tage.

Literatur.

Bevan, Notes concerning Tryp. dimorph. The veterin. journ., **1910**, p. 12.
Bouet & Roubaud, Exper. div. de transmiss. des tryp. par les Glossines. Ann. Pasteur, **1910**, p. 658.
Bruce, Hamerton, Bateman & Mackie, The development of trypanosomes etc. Proc. Roy. Soc., Vol. 82, 379, **1910**.
Cazalbou, Sur l'existence de trypanosoma dimorphon en Guinée Française. Soc. de Biol., **1905**, Sitzung vom 4. März, S. 395.
Dutton & Todd, First Report of the Expedition to Senegambia Trypanosomiasis. London **1903**.
Laveran & Mesnil, Acad. de Scienc., Vol. 138, 732, **1904**.
— Trypanosomes et trypanosomiases. Paris, Masson & Cie., **1904**.
Theiler, Sur l'éxist. de Tryp. dimorph. etc. Bull. soc. pathol. exot., T. 2, p. 39, **1909**.

Trypanosoma pecaudi (Laveran).

Das Trypanosoma reiht sich dem Tr. dimorphon wegen seiner konstanten Dimorphität an.

Es wurde von Cazalbou & Pecaud bei Rindern und Pferden im Gebiete des Niger und Volta gefunden, die an einer Baleri genannten Seuche erkrankt waren. Es ließen sich in Versuchen Laverans Ratten, Mäuse, Meerschweinchen und Hunde infizieren. Stets kommen lange Formen von 25—35 zu 1,5 μ neben kurzen, sehr breiten, ohne freie Geißel von 14—20 zu 3—4 μ vor.

In „Serienversuchen nach Kleine" fanden Bouet & Roubaud, daß Glossina longipalpis der Hauptüberträger ist, daß aber auch Glossina tachinoides und palpalis übertragen kann. Die Fliegen

zeigten sich vom Hinterdarm bis Proboscis infiziert mit Flagellaten, die in letzterer Leptomonas- und Trypanosomenformen zeigten.

Literatur.

Bouet & Roubaud, Exper. div. de transmissions des Tryp. etc. III Tr. pecaudi. Bull. soc. pathol. exot., T. 3, 599, **1910**.
Laveran, Sur les trypanosomiases du Haut-Niger. Ann. Pasteur, T. 21, 320, **1907**.

Trypanosoma congolense (Broden).

Broden beobachtete in Galiéma bei Leopoldville bei zwei Schafen eine Erkrankung, die unter Abmagerung und Anämie zum Tode führte, eins konnte nur vier, eins 17 Tage beobachtet werden. In beiden Fällen fanden sich Trypanosomen von 10—20 μ Länge, 1,5 bis 2,5 μ Breite, die bei wenig gewundener undulierender Membran keine freie Geißel zeigten. Bei der Uebertragung auf einen Affen (Macacus) führten sie in 26 Tagen zum Tode; im Blute fanden sich neben den geißellosen auch größere Formen mit freier Geißel; bei einem infizierten Meerschweinchen fanden sich nur Formen mit freier Geißel. Broden schlug den Namen Trypanosoma congolense vor.

Auch bei einem Esel wurden kurze Trypanosomen ohne Geißel gesehen, später fand er sie auch beim Dromedar und mit letzterem Stamm wurden eingehende Versuche in Europa gemacht.

Kurzgeißelige, vielleicht hierher gehörige Formen sahen Fülleborn & M. Mayer beim Rind und Hund, sowie Ochmann beim Schwein in Ostafrika.

Morphologie (Tafel I, Fig. 17).

Tr. congolense mißt 10—20—24 μ bei einer Breite von 2—3 μ. Die undulierende Membran ist nur wenig angedeutet und eine freie Geißel ist bei dem von Höhnel & Laveran in Europa bearbeiteten Stamm nie aufgetreten. Höhnel hat Eindringen in Erythrocyten beobachtet.

Tierpathogenität.

Bei Mäusen und Ratten ist der Verlauf chronisch; Mäuse sterben nach Laveran in 18—331 Tagen. Bei Ratten ist die Virulenz bei unserem Stamm durch lange Passagen jetzt etwas gestiegen, sie sterben in 2—4 Wochen.

Meerschweinchen sterben, trotzdem die Erreger seit 5 Jahren bei uns darin weitergezüchtet werden, nach wie vor in 14—15 Tagen; man findet bei ihnen öfters blutig-seröse Exsudate und manchmal Milz- und Leberrupturen (Laveran).

Rodhain, Pons, van den Branden & Bequaert konnten die Uebertragung durch Glossina morsitans, die schon vermutet war, durch Tierversuche beweisen. Es kam zu Totalinfektion bei 41 Proz. der Fliegen.

Literatur.

Broden, Les infections à trypanosomes au Congo. Bull. soc. d'études coloniales. Brüssel, Febr. **1904**.
Höhnel, Ueber Tryp. congolense. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, Beiheft 3, **1908**.

LAVERAN, Contrib. à l'étude de tryp. cong. Ann. Pasteur, T. 22, 833, **1908**.
— Au sujet de tryp. cong. Bull. soc. path. exot., T. 2, 526, **1909**.
RODHAIN, PONS, VAN DEN BRANDEN & BEQUAERT, Les trypanosomes animales au Bas-Katanga etc. Bull. soc. path. exot., T. 5, 45, **1912**.

Trypanosoma frobeniusi (WEISSENBORN).

Bei Pferden aus dem Hinterland Togos wurde eine kurzgeißelige Form von Trypanosomen gefunden, für die WEISSENBORN für den Fall, daß es eine neue Art sei, obigen Namen vorschlug.

Es ähnelt morphologisch sehr dem Tr. congolense, aber Meerschweinchen sind refraktär dagegen. Am empfänglichsten sind Mäuse, bei denen es aber oft auch nur zu einer leichten passageren Infektion kam.

Literatur.

WEISSENBORN, Beitr. zur Kenntnis der kurzgeißeligen Trypanosomen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1911**, Nr. 15.

Trypanosoma pecorum (BRUCE, HAMERTON etc.).

In Uganda gefundene kurzgeißelige Art, die nicht pathogen für Meerschweinchen ist. Die Autoren schlagen vor — ohne damit durchzudringen — Tr. dimorphon, congolense und die zu diesen gestellten afrikanischen Formen unter obigem Namen zu vereinen.

Ein Beweis für Uebertragung durch Stomoxys oder Tabanus konnte nicht erbracht werden, auch die Versuche mit Glossina palpalis verliefen nicht eindeutig.

Literatur.

BRUCE, HAMERTON etc., Tryp. diseases of domestic animals in Uganda. I. Tr. pecorum. Proc. Roy. Soc., Vol. 82, 468, **1910**.
— — Exp. to ascertain if cert. Tabanides etc. Ibid., Vol. 83, 349, **1911**.
— — Reports of the Sleep. Sickness Commission, Nr. XI, **1911**.

Trypanosoma nanum (LAVERAN).

Von BALFOUR im Sudan gefunden. Auf Hund, Kaninchen, Affen nicht übertragbar. Es mißt 14 μ Länge und ist gleichfalls kurzgeißelig.

BRUCE und seine Mitarbeiter glauben es auch in Uganda gefunden zu haben, es war im Gegensatz zu obiger Form nicht infektiös für kleine Versuchstiere (Affen, Hunde, Ratten, Mäuse, Meerschweinchen). KLEINE & FISCHER fanden eine ähnliche Art, für die Rinder, Ziegen und Schafe empfänglich und Hunde und Affen refraktär waren, am Tanganjika; die Ueberträgerin ist Glossina morsitans.

Literatur.

BALFOUR, II. Rep. Welc. Res. Laboratory, Khartoum **1906**, p. 113.
BRUCE, HAMERTON etc., Tryp. diseases etc. V. Tr. nanum. Proc. Roy. Soc., B, Vol. 83, 180, **1911** und Rep. XII Sleeping Sickness Commission, **1911**.
KLEINE & FISCHER, Die Rolle der Säugetiere bei der Verbreitung etc. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 70, S. 1, **1911**.
LAVERAN, Note pour servir . . . Tr. du Soudan anglo-égypt. Compt. rend. soc. Biol., T. 58, 292, **1905**.

Trypanosoma vivax (Ziemann).

Ziemann fand in Kamerun 1905 bei verschiedenen Haustieren ein Trypanosom, das ihm durch seine lebhafte Beweglichkeit auffiel, die durch die mangelhafte Ausbildung der undulierenden Membran bedingt war. Seine Größe war 18—26 zu 2—$2^1/_2$ μ. Versuche, es auf kleine Laboratoriumstiere zu übertragen, mißlangen.

Bruce und seine Mitarbeiter beschrieben neuerdings aus Uganda als Tr. vivax eine Form, die sie auf kleine Laboratoriumstiere, sowie auf Hunde und Affen nicht übertragen konnten.

„Serienversuche nach Kleine“ mit gefangenen und gezüchteten Glossina palpalis ergaben, daß in dieser eine Entwickelung statt hat. Die Fliegen werden zwischen dem 11. und 30. Tag infektiös. Im Darm fanden sich nie Flagellaten, sondern nur in Proboscis und Hypopharynx, wie dies vorher bei Tr. cazalboui festgestellt war; sie entsprechen Crithidienformen. Bruce und seine Mitarbeiter nehmen daher an, daß diese Art der Entwickelung für Tr. vivax (und das wahrscheinlich mit ihm identische cazalboui) spezifisch sei: Die Kultur gelang ihnen leicht. (Die abgebildeten Formen erinnern an die ubiquitären Rindertrypanosomen.)

Literatur.

Bruce, Hamerton etc., Glossina palp. as a carrier of Tr. vivax. Proc. Roy. Soc., 20. Dez. **1909**, p. 63.
— — Tryp. diseases in Uganda. III. Tr. vivax. Ibid., B, Vol. 83, 15, **1910**.
— — The developm. of Tryp. in Tsetse-flies. Ibid., B, Vol. 83, 368, **1910**.
— — Rep. XI Sleep. Sickness Commiss., **1911**.
Ziemann, Beitrag zur Trypanosomenfrage. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, H. 3 und 4, **1905**.

Trypanosoma cazalboui (Laveran).

Das bei einer Souma (Soumaya) genannten Boviden- und Equidenseuche des Nigergebietes und benachbarter Gegenden gefundene Tr. wurde von Laveran genauer studiert. Es ähnelt sehr dem Tr. vivax dadurch, daß es für kleine Versuchstiere und Affen und Hunde nicht pathogen ist, wohl aber für kleine Wiederkäuer, und ferner durch die geringe Breite der undulierenden Membran (Größe 21:1,5 μ).

Wie schon erwähnt, ist der Ueberträger Glossina palpalis, wie Bouffard sowie Bouet & Roubaud feststellten. Die Entwickelung war bereits nach 6 bzw. 7 Tagen abgeschlossen, wobei sich bei beiden Forschern stets nur Flagellaten in Proboscis und Hypopharynx fanden. Die Fliegen in den Serienversuchen Bouffards blieben lange Zeit auch nach Fütterung an refraktären Tieren infektiös.

Der Prozentsatz der infizierten Fliegen in den verschiedenen Versuchen war stets sehr groß, so fand Bouffard Serien mit 70 Proz., Bouet & Roubaud solche mit 20 Proz. positiver Fliegen. Letztere konnten auch mit Glossina tachinoides, morsitans und longipalpis Entwickelung und Uebertragung erhalten.

Bezüglich der allein im Rüssel und Hypopharynx stattfindenden Entwickelung hatte Roubaud früher schon ähnliche Beobachtungen bei anderen Trypanosomen festgestellt, wobei es schon kurz nach dem Saugen im Rüsselsaft zu Anheftung, Umwandlung in

Crithidien und Rückwandlung in Trypanosomen kam. ROUBAUD faßt die auf die Rüsselteile beschränkte Entwickelung als „véritable évolution biologique“ auf und bezeichnet sie als „fixation directe“; im Gegensatz dazu hält er die bei anderen Trypanosomen beobachtete Vermehrung im Magen-Darmtraktus, bei der erst sekundär wieder die Endstadien der Entwickelung im Rüsselsaft auftreten („fixation indirecte“) für eine einfache Kultur in vivo. Bezüglich weiterer interessanter Gesichtspunkte der ROUBAUDschen Versuche muß auf die Originalarbeiten verwiesen werden.

Tr. cazalboui und vivax sind höchstwahrscheinlich identisch.

Literatur.

BOUFFARD, Le rôle enzoot. de la Glossina palp. dans la Souma. Bull. Soc. Path. exot., T. 2, 599, **1909**.
— Glossina palpalis et Tr. cazalboui. Ann. Inst. Past., T. 24, 276, **1910**.
BOUET & ROUBAUD, Expér. div. de transmission. Ann. Inst. Pasteur, T. 24, 658, **1910**. Bullet. soc. path. exot., T. 3, 599 et 722, **1910**.
LAVERAN, Sur les Tryp. du Haut-Niger. Ann. Inst. Pasteur, T. 21, 320, **1907**.
ROUBAUD, Rapport, Mission d'études maladie du sommeil, Paris **1909**.
— Influence de réaction physiol. des Glossines etc. Compt. rend. acad. sciences, T. 151, 729, **1910**.
— Précis relat. aux phénomènes morph. du développement des tryp. chez les Glossines. Ibid., T. 151, 1156, **1910**.

Trypanosoma uniforme (BRUCE etc.).

In Uganda bei Rindern vorkommend; 16—23,7 μ groß. Auf Wiederkäuer übertragbar, aber nicht auf kleine Versuchstiere und Affe und Hund. FRASER & DUKE fanden Trypanosomen von morphologisch und biologisch gleichem Charakter bei Antilopen.

Die Form gleicht sehr dem Tr. vivax, ist aber kleiner als dieses.

Literatur.

BRUCE, HAMERTON etc., Tryp. diseases ... IV. Tr. uniforme. Proc. Roy. Soc., B, Vol. 83, 176, **1911**.
FRASER & DUKE, An Antelope Trypanosome. Proc. Roy. Soc., B, Vol. 85, p. 1, 10. April **1912**.

Trypanosoma togolense (MESNIL & BRIMONT).

Das als Tr. brucei oft beschriebene Tr. der Nagana aus Togo wurde auf Grund von Kreuzinokulation gegenüber Tr. evansi und brucei als besondere Form aufgefaßt.

Literatur.

MESNIL & BRIMONT, Sur les propriétés protectives du sérum des animaux trypanosomiés. Ann. Inst. Pasteur, T. 23, 129, **1909**.

Trypanosoma soudanense (LAVERAN).

Ein pathogenes Trypanosom vom oberen Niger, dem Tr. evansi ähnlich, aber durch „Kreuzinokulation“ von ihm durch LAVERAN abgetrennt.

Literatur.

LAVERAN, Sur les Trypanos. du Haut Niger. Ann. Inst. Pasteur, T. 21, 320, **1907**.

Trypanosoma bovis (KLEINE).

Bei kranken Rindern am Tanganjika gefundenes Tr., auf andere Tiere nicht übertragbar, 21,5:1,8 μ. Es ist ähnlich Tr. cazalboui. (Obiger Name nur vorläufig vorgeschlagen.)

Literatur.

KLEINE & TAUTE, Trypanosomenstudien. Berlin, S. Springer, **1911**.

Trypanosoma caprae (KLEINE).

Bei Ziegen am Tanganjika von FEHLANDT & FISCHER gefundene Form, die dimorph ist. Große Exemplare ca. 31:2,5—3 μ mit freier Geißel; kleine Exemplare von 18—20:2—2,5 μ mit kurzer Geißel. Das Trypanosom war nur auf Ziegen und Schafe überimpfbar, bei denen es eine chronisch verlaufende Krankheit auslöste.

Literatur.

KLEINE & TAUTE, Trypanosomenstudien. Berlin **1911**.
FISCHER, Beitr. zur Kenntnis der Trypanosomen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 70, S. 93, **1911**.

Trypanosoma suis (OCHMANN).

OCHMANN fand bei kranken, zahmen Schweinen in Ostafrika kurze, plumpe Trypanosomen ohne freie Geißel, für die er den Namen Tr. suis vorschlug. Kürzlich fand GEISLER bei einem ostafrikanischen Warzenschwein morphologisch ganz gleiche Formen. Die von beiden Autoren beschriebenen Formen sind stets viel breiter als Trypanosoma congolense.

Literatur.

OCHMANN, Trypanosomiasis beim Schweine. Berl. tierärztl. Wochenschr., Bd. 11, 337, **1905**.
GEISLER, Trypanosomen beim ostafrikanischen Warzenschwein. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 16, 197, **1911**.

Trypanosoma somaliense (MARTOGLIO).

MARTOGLIO sah in Italienisch Somaliland eine pathogene Trypanosomiasis bei Rindern, Pferden, Kamelen und Schafen, die von den Eingeborenen ghindi genannt wird. Das Tr. ähnelt Tr. dimorphon. Es war auf die verschiedensten Tiere, auch Ratten und Mäuse übertragbar, nur Hamadryas (Mantelpavian) und Kaninchen waren refraktär. Aus letzterem Grunde stellte der Autor die neue Art auf.

Literatur.

MARTOGLIO, La peste bovina e la tripanosomiasi nelle Somalia ital. Annali d'Igiene sperim., Vol. 21, 453, **1911**.

Trypanosoma cellii (MARTOGLIO).

In gleicher Gegend fand MARTOGLIO eine besonders bei Rindern, aber auch bei Schafen und Ziegen vorkommende Krankheit „gobiat". Rinder, Kamele, Pferde, Schafe, Cercopithecus waren für den Er-

reger empfänglich, Hund, Hamadryas, Ratte und Maus refraktär. Der Autor hält auch dieses Trypanosom für eine neue Art; Tr. cellii. (Literatur s. oben.)

Das Trypanosoma der Mbori.

Mbori, eine Trypanosomenkrankheit der Dromedare des Sudans, ist von CAZALBOU genauer studiert worden. Mit den gefundenen Trypanosomen konnte dann LAVERAN weitere Untersuchungen anstellen. Die Krankheit verläuft sehr chronisch, unter den gleichen Symptomen wie die Ngana, und auch die Tierversuche LAVERANS ergaben keine Unterschiede gegenüber der Surra und Ngana. Der Erreger ist von ihm als schwach virulentes Tr. evansi durch „Kreuzinokulation" bestimmt worden. Die Ueberträger scheinen Tabaniden zu sein. MARTOGLIO stellt eine Kamelseuche aus Italienisch Somaliland „salaf" in die Nähe der Mbori und REINECKE eine solche der eingeführten Dromedare in Deutsch-Südwestafrika.

Literatur.

CAZALBOU, Les Tryp. du Haut Soudan. Réc. de méd. vét., **1904**.
REINECKE, Eine Trypanosomenkrankheit der Dromedare in Deutsch-Südwestafrika. Zeitschr. f. Veterinärk., **1911**, S. 1.

Die Trypanosomen des Mal de la Zousfana.

Mal de la Zousfana schlug RENNES als Name einer von ihm und SZEWYCK in Algier beobachteten Trypanosomenseuche unter Equiden vor, nach dem Orte des Vorkommens. Die Krankheit verläuft meist sehr chronisch in 4—6 Monaten unter Abmagerung, Schwäche und zunehmender Anämie. Oedeme sollen fast stets fehlen, dagegen wird im Verlaufe der Krankheit wiederholt Hämoglobinurie beobachtet, die 1—2 Tage anhält. Das Fieber ist intermittierend. Die Trypanosomen verhalten sich morphologisch und im Tierversuche ähnlich wie die Ngana- und Surraparasiten. Differentialdiagnostisch käme vor allem die in Algier heimische Dourine, ferner Mal de Caderas in Betracht, doch zeigen sich gegen beide gewichtige Unterschiede. Gegen den gewöhnlichen Verlauf der Ngana und Surra spräche die beobachtete Hämoglobinurie.

Der Erreger dürfte dem Tr. evansi nahestehen.

Das Trypanosoma der Debab.

El Debab ist eine in Algier von ED. & ET. SERGENT beobachtete Seuche bei Dromedaren. Der Verlauf ist ein ziemlich chronischer und das Hauptsymptom zunehmende Schwäche und Abmagerung, die zum Tode führt. Die Sektion ergibt im wesentlichen nur eine Milzschwellung. Im Blute der befallenen Tiere fanden sich Trypanosomen, die denen der Ngana und Surra morphologisch und im Tierexperimente durchaus glichen. Spätere Untersuchungen von ED. & ET. SERGENT wiesen darauf hin, daß es sich vielleicht um Surra handelt, und daß die Seuche mit der Mbori genannten einen gemeinsamen Herd hat. Die Ueberträger sind scheinbar keine Glossinen, wahrscheinlich Tabaniden.

Literatur.

SERGENT, EDM. & ET., Note préliminaire sur une trypanosomiase des dromadaires d'Algérie. Soc. de Biol., T. 1, 120, 914, **1904**.
— — Trypanosomiase des dromadaires de l'Afrique du Nord. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 18, 17, **1905**.
— — Etudes sur les trypanosomiases de Berbérie en 1905. Ann. Inst. Pasteur, T. 20, 664, **1906**.

Trypanosoma evansi (STEEL).

(Erreger der Surra.)

Geschichte und Verbreitung.

Im Jahre 1880 entdeckte EVANS bei dem Studium einer „Surra" benannten Pferdekrankheit im Distrikte Punjàb (Englisch Indien) im Blute der befallenen Tiere Flagellaten, die er als die Erreger ansprach. 1885 konnte STEEL seine Befunde im Bezirk Burma bestätigen und nannte den Erreger zunächst Spirochaeta evansi, welcher Name, seitdem die Trypanosomennatur desselben erkannt worden, in Trypanosoma evansi (STEEL) abgeändert wurde.

Bald kamen aus allen Gebieten Indiens Berichte über ähnliche Seuchen, vornehmlich unter Pferden und Eseln, aber auch unter Kamelen, Rindern und Elefanten vorkommend, und es hat seitdem die Seuche in ihrer Verbreitung stets zugenommen, so daß sie außer im englischen Indien im französischen Indochina, den niederländisch-indischen Besitzungen, 1901 auf den Philippinen und 1902 in unheimlicher Ausdehnung auf der Insel Mauritius konstatiert wurde. Auch in Australien ist sie vor einiger Zeit durch Kameltransporte eingeschleppt worden und in Nordamerika kam sie neuerdings unter importierten Zebus vor (MOHLER & THOMPSON). Die diesbezüglichen Arbeiten sind vornehmlich in einer Reihe eingehender Berichte der von den betreffenden Regierungen eingesetzten Untersucher niedergelegt, die alle den Befund EVANS bestätigen konnten und teilweise selbst experimentelle Beiträge lieferten. Vor allem sind hier die ausführlichen Berichte LINGARDS zu erwähnen.

Daß eine Seuche, die sich so rapid ausdehnte, auch für andere tropische Gegenden bei dem regen Handelsverkehr mit Indien eine große Gefahr bildet, zeigte schon die Infektion der Insel Mauritius, und schon heute erscheint es sicher, daß in Nordafrika echte Surra vorkommt. Es ist aber bei der rein mechanischen Verbreitung der Surra durch ubiquitäre Stechfliegen gar nicht auszuschließen, daß sie auch in nicht tropischen Gegenden sich ausbreiten kann. (In New York sind bereits entsprechende Vorkehrungen getroffen.)

Klinik der Surra.

Der natürlichen Surrainfektion sind vornehmlich ausgesetzt: Pferde, Esel, Kamele, Elefanten und Hunde; Rinder sind in vielen Gegenden stets ganz verschont geblieben, während andernorts, so bei der ausgedehnten Epidemie in Mauritius, die Seuche von eingeschleppten kranken Rindern gerade ihren Anfang nahm.

Die klinischen Erscheinungen der Surra ähneln sehr denjenigen der Ngana: Remittierendes Fieber, Anämie, zunehmende Abmagerung mit Oedemen, Eiterungen an Augen und Nase.

Beim Pferde ist das erste Symptom Schlappheit. Der Verlauf kann auch hier ein recht wechselnder sein. Der Tod kann schon wenige Tage nach Konstatierung der Parasiten oder erst nach mehreren Monaten eintreten; Lingard sah Dauer bis zu 110 Tagen; die Inkubation schwankt nach ihm zwischen 4 und 13 Tagen. Manchmal tritt der Tod ohne sichtbare Krankheitszeichen in den ersten Tagen ganz plötzlich ein. — Heilungen beim Pferde scheinen nicht vorzukommen.

Beim Hunde sind gleichfalls zahlreiche Spontaninfektionen mit akutem Verlauf beobachtet, das klinische Bild und die Dauer entsprechen ungefähr dem bei Ngana; die Infektion ist stets tödlich.

Bei Kamelen kann die Krankheit 3—4 Jahre dauern, im Distrikte Punjàb heißt sie sogar direkt Tebersa = 3 Jahre (Lingard). Kamele können offenbar auch genesen, bleiben aber dann noch lange Parasitenträger (Gaiger). Daß ein Teil der Kamelseuchen Nordafrikas zur Surra gehört, erscheint jetzt sicher.

Rinder besitzen eine gewisse Resistenz gegen Surra, wenigstens bleiben sie in einzelnen Gegenden ganz verschont. Die große Seuche auf Mauritius, der die gesamten Haustiere zum Opfer fielen, ist aber zweifellos durch einen Transport kranker indischer Rinder verursacht worden; bei dieser Seuche betrug die Sterblichkeit der befallenen Rinder ca. 25 Proz. gegenüber 100 Proz. bei Pferden (Deixonne, nach Laveran & Mesnil). Die geheilten Rinder werden durch die Erkrankung sehr geschwächt und bleiben noch lange in einem sehr schlechten Ernährungszustande, an dem sie schließlich auch noch zugrunde gehen können. — Dagegen scheint der indische Büffel nach Lingard und Penning sehr leicht der Erkrankung ausgesetzt. Sowerby hat neuerdings allerdings auch beim indischen Büffel latente Infektion durch Blutüberimpfungen festgestellt.

Wie Rinder und Büffel können auch Schweine nach Baldrey als Parasitenträger wirken. Ferner konnte Lingard durch Blutüberimpfung von wilden gesunden Ratten auf 12 Pferde 4mal eine Surrainfektion erhalten. Dem Tr. evansi ähnliche Parasiten sah er auch im Rattenblut.

Der Befund des Trypanosoma evansi im Verlaufe der spontanen Erkrankung ist nicht so regelmäßig wie der des Trypanosoma brucei. Während auf der Höhe des Fiebers stets eine größere Zahl Parasiten im Blute zirkuliert, kommen sie während der Remissionen meist gänzlich zum Verschwinden, so daß sie bei längerer Erkrankung oft tagelang mikroskopisch nicht nachweisbar sind; natürlich sind auch hier größere Blutmengen für empfängliche Tiere infektiös, vor allem scheint nach den Untersuchungen von Mohler & Thompson dazu das Kaninchen geeignet.

Morphologie des Trypanosoma evansi (Tafel I, Fig. 11—13).

Morphologisch gleicht das Trypanosoma evansi — soweit unsere heutige Technik einen Vergleich gestattet — nach Größe, Form und Teilung dem Trypanosoma brucei so sehr, daß eine Differentialdiagnose nach dem Präparate schwer möglich ist. Bei genauen Längenmessungen (s. vorne) scheinen sich doch Unterschiede zu ergeben.

Laveran & Mesnil glauben auch gewisse Differenzen erkannt zu haben, nämlich: 1) größere Schlankheit, 2) längere Geißel, 3) größere Beweglichkeit im hängenden Tropfen.

Die künstliche Infektion.

Mäuse und Ratten sind sehr leicht zu infizieren; auch hier gelingt es, wie bei Ngana, ein „Virus fixe“ durch viele Passagen zu erzeugen. Der Verlauf gleicht demjenigen der Ngana.

Meerschweinchen sind leicht zu infizieren und zeigen nach Inkubation von etwa einer Woche Trypanosomen im Blute, diese verschwinden aber auch hier wieder aus der Zirkulation. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt nach Laveran & Mesnil 80 Tage, bei einem Minimum von 39 Tagen und einem Maximum von 104 Tagen bis zum Tode; Krankheitserscheinungen bestehen kaum.

Kaninchen zeigen wie bei Ngana nur selten Trypanosomen im zirkulierenden Blute, die Krankheit dauert 3—4 Wochen.

Bei Affen konnte Steel eine Abortivinfektion erzeugen.

Ziegen und Schafe sind sehr wenig empfänglich, ja früher hielt man sie sogar für resistent. Die Infektion geht allerdings meist in Heilung aus, kann aber nach 4—6 Monaten zum Tode führen. Es besteht intermittierendes Fieber, Parasiten sind meist nur durch Tierimpfung nachweisbar.

Pathologisch-anatomisch wird außer Milz- und Lymphdrüsenschwellung nichts Charakteristisches beschrieben.

Das Verhalten des Trypanosoma evansi außerhalb des Tierkörpers

gleicht ebenfalls völlig dem der Nganaerreger bezüglich Widerstandsfähigkeit gegen hohe und niedere Temperatur und Lebensdauer.

Agglomeration kann unter ähnlichen Bedingungen wie bei Trypanosoma brucei zustande kommen; Laveran & Mesnil erhielten mit Ziegenserum die besten Bilder; auch hier liegen die Individuen mit den hinteren Enden zusammen.

Züchtung auf dem McNeal-Novyschen Nährboden gelang Laveran & Mesnil nur in einem Falle und bis zur zweiten Generation.

Bei Kulturen, die Novy, McNeal & Hare aus den Philippinen erhielten und die üppig wuchsen, hat es sich sicher nicht um Tr. evansi, sondern um nichtpathogene Rindertrypanosomen gehandelt.

Die natürliche Uebertragsweise der Surra.

Auch hier waren die Eingeborenen Indiens schon frühzeitig der Ansicht, daß Fliegen die Ueberträger der Surra seien; Evans schloß sich dieser Möglichkeit an. Die von den Eingeborenen beschuldigten Fliegen waren Tabaniden. Rogers war der erste, der durch eingehende Untersuchung diese Annahme bestätigen konnte, indem er „horse flies“ (höchstwahrscheinlich Tabaniden) durch Stiche kleine Tiere infizieren ließ, nachdem sie an Surratieren gesogen hatten; er sprach schon damals die ja jetzt auch für die Ngana so bedeutungsvolle Ansicht aus, daß scheinbar gesunde Rinder die Parasiten beherbergten und so den Fliegen Infektionsstoff lieferten. Neuerdings haben Fraser & Symonds mit vier Tabanusarten Versuche mit positivem, mit Stomoxys mit negativem Resultate angestellt. — Andere Beobachter konnten gleichfalls einen Zusammenhang mit Fliegen bestätigen, um so mehr, als die zunehmende Ausbreitung der Seuchen sehr mit einer Ueberhandnahme der Fliegen zusammen-

zuhängen schien und als besondere Seuchenplätze Indiens stets von Pferdefliegen wimmelten.

SCHAT machte auf Java Stomoxys calcitrans auf Grund eigener Untersuchungen, DEIXONNE auf Mauritius (nach LAVERAN & MESNIL) gleichfalls Stomoxysarten verantwortlich.

SCHAT hat neuerdings sogar einen merkwürdigen Entwickelungszyklus in Stomoxys (mit Sporulation etc.) beschrieben, einen ähnlichen hat später auch BALDREY veröffentlicht.

Es sind aber auch Fälle bekannt geworden, in denen Tiere durch den Genuß des Fleisches kranker Tiere oder durch den Biß infizierter Tiere (z. B. einer Hyäne nach LINGARD) infiziert wurden. Dies schließt natürlich eine Uebertragung durch Fliegen nicht aus, zumal ja in solchen Fällen nie mit Sicherheit zu entscheiden sein wird, ob nicht die Infektion doch durch Fliegen (z. B. auf der Jagd) erfolgt ist.

Es sind also Tabanus- und Stomoxysarten (Tabanus tropicus und Stomoxys calcitrans), die wahrscheinlich die Verbreitung der Surra veranlassen und die, so weit bis jetzt bekannt, rein mechanisch übertragen. Aber gerade das Studium dieser Frage müßte noch eingehender experimentell wieder aufgenommen werden.

Literatur.

BALDREY, Transmission of Surra. Journ. of Trop. Vet. Science, Vol. 5, 595, **1910**.

— The evolution of Tryp. evansi. Ibid., Vol. 6, 271, **1911**.

CAROUGEAU, Note relative à l'existence du trypanosome en Indo-Chine. Bull. de la Soc. centr. de méd. vét., Vol. 55, p. 295, 23. Mai **1901**.

CARTER, Scient. Memoirs by medical officers of India. Calcutta **1887—88**.

CLEGG (s. MUSGRAVE).

CROOKSHANK, Flagellated Protozoa in the blood of diseased and apparently healthy animals. Journ. of the Royal Microsc. Soc., Dec. **1886**.

DE DOES, Bijdrage tot de kennis der trypanosomen-ziekte. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indie, Deel 41, 1, p. 1, **1901**.

EVANS, Report on Surra. Publ. by the Punjab Government, Military Department, 3. Dec. **1880**.

— On a horse-disease in India, known as „Surra". Veter. Journ., Vol. 13, London **1880**.

FRASER & SYMONDS, Surra in the federated Malay States. Stud. from the Instit. f. Med. Res. Fed. Mal. States, **1908**, Nr. 9.

GAIGER, Further observ. on Tryp. Journ. of Trop. Vet. Science, Vol. 6, 21, **1911**.

KINYOM (s. SMITH).

LAVERAN, Sur l'épizootie de Surra, qui à regnée en 1902 à l'île de Maurice. Bull. de l'Acad. de Méd., **1902**, 28. Oct., p. 361.

LAVERAN & MESNIL, Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris **1904**.

LINGARD, Report on horse-surra, Vol. 1, Bombay **1893**.

— Report on surra in equines etc. Bombay **1899**.

— Through wath agency is the Tryp. evansi carried etc. Journ. of Trop. Vet. Science, Vol. 1, 1, **1906**.

MAUS, A new epidemic disease owning horses in the Philippine Islands. — The equine „Calcutura" of the Philippines. Monthly report of the Board of Health for the Philippine Islands, **1901**, Sept.

MESNIL (s. LAVERAN).

MOHLER & THOMPSON, A Study of Surra found in a Importation of cattle etc. Bureau of animal Industry, **1911**, p. 81.

MUSGRAVE & CLEGG, Trypanosoma and Trypanosomiasis with spec. reference to Surra in the Philippine Islands. Report of the Interior Biological Laboratory of Manila, **1903**, Nr. 5.

Nockolds, Surra in the Philippines. Americ. Veter. Review, Vol. 25, 743, Nr. 9, Dec. **1901**.
Penning, Over het voorkomen van anaemia pernic. infectiosa of Surra under de paarden in Nederl. Indie. Veeartsenijkund. Bladen voor Nederl. Indie, Deel 12, p. 123, **1899**.
— Verdere waarnemingen betreffende Surra in Nederl. Indie. Ibid., Deel 13, p. 1, **1900**.
Deel 13, p. 1.
Rogers, The transmission of the Trypanosoma Evansi by horse-flies etc. Proc. Royal Soc., London, Vol. 68, 163, 14. Febr. **1901**.
Salmon & Stiles, Emergancy report on Surra. Bureau of animal Industry U. S. Departm. of Agricult. Washington, Bullet. 42, **1902**.
Schat, Mitteilungen über Surra und Untersuchungen darüber. Arch. f. Javazuckerindustrie, **1901**, Lfg. 5.
— Beitr. zu d. Untersuch. über Tr. evansi etc. Inaug.-Diss. Bern, **1909**.
Smith & Kinyom, A preliminary note on a parasite disease of horses. Patholog. Lab., Manila **1901**.
Sowerby, Some exper. in Tryp. etc. Journ. of Trop. Vet. Science, Vol. 5, 584, **1910**.
Steel, Report on his investigations into an obscure and fatale disease among transport mules in Brit. Burma, **1885**.
— On relapsing fever of equines. Veter. Journal London, Vol. 22, **1886**.
Stiles (s. Salmon).
Vassal, Sur la surra de Maurice. Journ. offic. Madagascar. 27, **1903**, Juni.
Vrijburg, Surra. Veeartsenijkund. Bladen voor Nederl. Indie, Deel 14, p. 153, **1900**.
— Surra. Ibid., Deel 14, 3, p. 207, **1902**.
Ziemann, Beitrag zur Trypanosomenfrage. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, H. 3 u. 4, **1905**.

Trypanosoma equinum (Voges).

(Erreger des Mal de Caderas.)

Unter dem Namen Mal de Caderas war schon ziemlich lange eine Pferdeseuche in Argentinien bekannt, die von Rebourgeon (1889) und Lecler (1899) genauer beschrieben wurde (zit. nach Voges).

Elmassian verdanken wir die Entdeckung des Erregers, eines Trypanosoma, die von Voges bestätigt werden konnte, der es Trypanosoma equina nannte.

Verbreitung.

Das Mal de Caderas ist eine in Argentinien, Uruguay, Paraguay, Bolivien, Brasilien und Chile (?) beobachtete Seuche der Equiden, und zwar ausschließlich der Pferde.

Klinik.

Nach Elmassian & Migone ist das klinische Bild ungefähr das folgende:

Die erste Erscheinung ist eine rapide Abmagerung; manchmal wird das Tier in diesen ersten Tagen kurzatmig, keucht mit gesenktem Kopfe und stierem Blick; in diesem Zustande hat es Fieber bis 42°, aber dies Bild kann rasch schwinden und erst nach einigen Tagen zeigen sich die eigentlichen Krankheitssymptome: Die Bewegung der hinteren Körperhälfte wird träge, der Gang zögernd; ein leichtes Zittern bei Beginn des Gehens tritt auf. Rasch nehmen diese Erscheinungen zu; das Tier schleift die Hufe beim Gehen, es wankt mit der hinteren Körperhälfte hin und her. Im späteren

Stadium wird das freie Aufrechtstehen unmöglich, das Tier sucht sich seitlich anzulehnen, findet es keinen Halt, so fällt es zu Boden. Die Nahrungsaufnahme ist dabei gut. Trotzdem verfällt das Tier mehr und mehr, die Lähmungen nehmen zu und im Coma, das einige Stunden bis 2—3 Tage dauern kann, tritt der Tod ein. Heilungen scheinen kaum vorzukommen; ELMASSIAN sah keine.

Das Fieber hat ausgesprochenen remittierenden Charakter, geht aber bald nicht unter 38^0 herunter; die Remissionen treten morgens ein, abends ist die Temperatur dann am höchsten; dieser Typus tritt täglich auf.

Albuminurie und Hämoglobinurie ist sehr häufig; in den ersten Tagen ist der Urin oft trüb, ölig oder milchig aussehend. An der Haut finden sich manchmal kleine Erosionen.

Oedeme, wie bei den anderen Trypanosomenkrankheiten, sind sehr selten, höchstens am Bauche beobachtet. Dagegen können Infiltrationen der Gelenke auftreten, die aber sehr flüchtig sind. Blepharitis, Conjunctivitis und diffuse Keratitis kommen vor. — Diarrhöen sind häufig, und besonders zuletzt treten Sphinkterenstörungen ein. Es besteht eine Abnahme der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes.

Die Dauer dieser Form schwankt zwischen 8 Tagen und 1 bis 2 Monaten. Es gibt aber eine noch viel chronischere Form, die Baacy-poy (Baacy-poucu, Pirou-poucou = langsame Abmagerung) genannt wird und bei der oft monatelang außer einer rapiden Abmagerung keine Erscheinungen auftreten, aber auch hier besteht remittierendes Fieber, das selten über 39^0 steigt. Später gehen die Tiere dann meist unter den typischen oben geschilderten Erscheinungen zugrunde.

Interessant ist, daß letztere Form nicht etwa einzelne Tiere befällt, sondern daß oft alle Tiere in einer Gegend an dieser Form erkranken. Es sei hier schon erwähnt, daß das Virus dieser chronischen Form bei künstlicher Infektion sich ebenso virulent zeigt, wie das der anderen Form; daß also doch noch ein anderer Faktor mitspielen muß. Außer Pferden sind auch Maulesel und Esel der Infektion ausgesetzt, doch sind Epidemien unter diesen nur ganz selten beobachtet.

Morphologie (Tafel I, Fig. 14—16).

Das Trypanosoma equinum findet sich im Blute der befallenen Tiere; es ist nie so zahlreich darin, wie der Nganaparasit und verschwindet zeitweise, so besonders, wenn die Temperatur 41^0 übersteigt, ganz aus dem Blute, d. h. kann nur durch Tierimpfungen nachgewiesen werden.

Das Trypanosoma equinum ist ca. 20—25 μ lang, 2—4 μ breit; entspricht in der Größe also ungefähr dem Nganaparasiten. Es unterscheidet sich von diesem und dem Surraparasiten besonders durch die Kleinheit des Centrosoms. LIGNIÈRE war der erste, dem dies auffiel, d. h. er konnte es nicht darstellen, ELMASSIAN & MIGONE konnten es wohl sehen, aber mit ihrer Methode nicht färben. Es bestätigt sich, daß selbst bei intensiver Giemsafärbung das Centrosom der Caderasparasiten auffallend klein, rund und sehr hellrot gegenüber dem violetten Ton anderer Centrosomen

sich darstellt. Ob zur Differentialdiagnose ein solcher Befund sicher zu verwerten ist, sei dahingestellt. Wir erhielten vor einiger Zeit einen Mal-de-Caderasstamm aus Brasilien, bei dem das Centrosom stets sehr deutlich färbbar ist. Die Vermehrung geschieht durch Längsteilung, meist zweiteilig; doch kommen vereinzelt auch Drei-, selbst Vierteilungen, aber immer nach dem Schema der Längsteilung vor.

Künstliche Infektion mit Trypanosoma equinum.

Es gelingt, mit infiziertem Blute Pferde an Mal de Caderas krank zu machen; die Inkubation beträgt ungefähr eine Woche, die Dauer der Erkrankung schwankt nach den Versuchen von Lignières zwischen 34 und 134 Tagen.

Mäuse sind sehr empfänglich, sie starben in den Versuchen von Voges in 12—14 Tagen, denen von Elmassian in 5—8—12 Tagen. Nach einer großen Anzahl von Mäusepassagen sterben unsere weißen Mäuse am 6.—9. Tage.

Ratten erliegen gleichfalls der Infektion sehr rasch (7 bis 10 Tage in unseren Passagen), nach Voges sollen graue Ratten manchmal genesen.

Kaninchen widerstehen länger der Infektion, nach Voges 1 bis 3 Monate, nach Laveran & Mesnil 33—46 Tage; bei intermittierendem Fieber und spärlichem Parasitenbefunde treten Conjunctivitis, Oedeme an Genitalien mit Entzündungen auf.

Hunde sterben unter starker Abmagerung, häufig mit Conjunctivitis, Oedemen am Scrotum nach 2—3 Monaten.

Meerschweinchen widerstehen der Infektion oft sehr lange, nach Laveran & Mesnil bis zu 120 Tagen; Voges sah sogar bei zirka einem Drittel seiner Tiere Heilung. Parasiten sind stets nur sehr spärlich nachweisbar, Krankheitserscheinungen bestehen kaum.

Katzen und Affen sind gleichfalls empfänglich.

Hydrochoerus capibara (Carpincho), ein Nager, der mit der Verbreitung der Krankheit von Elmassian & Migone in Beziehung gebracht wird, starb 1—2 Monate nach der Infektion.

Rinder, Schweine, Schafe und Ziegen sind sehr widerstandsfähig gegen das Virus. Rinder hielt Voges z. B. für ganz unempfänglich, Schafe und Ziegen sah er nach einigen Monaten sterben. Laveran & Mesnil fanden, daß alle diese Tiere infiziert werden können, daß in ihrem Blute mehrere Monate Parasiten nachweisbar sind, besonders durch Impfung von Mäusen, daß sie aber meistens die Krankheit überstehen.

Bei Hühnern, Enten und Putern will Voges tödliche Infektion beobachtet haben, andere konnten dies nicht bestätigen.

Pathologische Anatomie.

Bei Pferden, die Spontaninfektion erlegen sind, fanden Elmassian & Migone: Häufig ein serofibrinöses Exsudat in der Bauchhöhle, der Pleura und dem Pericard und manchmal in den Gelenkhöhlen. Leber, Milz, Pankreas und Lymphdrüsen sind meist vergrößert, insbesondere die Milz. Sehr konstant sind schwere Veränderungen der Nieren, bestehend in diffuser, interstitieller hämor-

rhagischer Nephritis, zusammen mit akuten oder chronischen parenchymatösen Veränderungen, je nach der Dauer der Erkrankung.

Auch bei allen anderen der Spontaninfektion erliegenden Tieren ist der Milztumor der konstanteste Befund. Bei Hunden fand M. Mayer öfters während der Erkrankung eine sehr ausgeprägte Lipämie, die aber nach quantitativer Untersuchung nicht auf einer Vermehrung des Blutfettes beruhte, sondern wohl nur auf der Form, in der das Fett im Blute kreiste.

Das **Verhalten des Trypanosoma equinum außerhalb des Tierkörpers** bietet nichts Besonderes gegenüber dem Ngana- und Surraparasiten. Mit Hühnerblut vermischt hielt sich das Trypanosoma equinum in Versuchen Lignières bis zu 11 Tagen lebend, derselbe Forscher erhielt mit normalem Schweine-, Pferde-, Schaf- und Kaninchenserum gute Agglomeration. Die Kultur gelingt nur schwer.

Natürlicher Uebertragungsmodus des Mal de Caderas.

Die natürliche Uebertragungsweise des Mal de Caderas ist noch nicht ermittelt. Auch hier werden einzelne Stechfliegen verantwortlich gemacht. Nach Sivori & Lecler und Voges kommen Mosca brava (Stomoxys calcitrans und nebulosa?) und Tabaniden in Betracht, die in den befallenen Gegenden sehr häufig sind. Dem widersprechen Beobachtungen von Lignières und Elmassian & Migone, wonach selbst in benachbarten Hürden trotz zahlreicher Stechfliegen keine Uebertragung von der verseuchten auf die unverseuchte stattfand. Elmassian & Migone glaubten früher schon, daß ein Nagetier Hydrochoerus capibara (Carpincho) mit der Infektion in Zusammenhang stände; es kommt stets zahlreich an den Flußufern der befallenen Gegenden vor. Sie beschrieben Fälle, wo bei der Jagd stets Hunde, die von dem Fleische dieser Tiere fraßen, erkrankten, und bald darauf brach auch eine Pferdeseuche aus. Sie vermuteten, daß die Carpinchos vielleicht an einer latenten Trypanosomiasis leiden, die lange bestehen kann, bis sie plötzlich akut wird.

Neuerdings beobachteten sie eine Seuche unter den Carpinchos, bei der Lähmungen der Hinterextremitäten auftraten, sie fanden Trypanosomen bei diesen, die für Affen infektiös waren. Wie die Seuche aber von diesen Tieren auf die Pferde übertragen wird, ist noch unaufgeklärt.

Literatur.

Elmassian, Mal de Caderas. Conférence faite au Conseil d'Hygiene Assunçion, 19. Mai **1901**.
— Anales de la Univ. Naçional Assunçion, T. 1, Nr. 1.
Elmassian & Migone, Sur le Mal de Caderas. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 17, p. 241, **1903**.
— — Sur le Mal de Caderas. Ebenda, T. 18, 587, **1904**.
Laveran & Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiasis. Paris **1904**.
Lecler, s. Sivori.
Lignières, Contribution à l'étude du mal de Caderas. Revista de la sociedad medica argentina, T. 10, 481, **1902** et Bullet. et Mém. Soc. centr. méd. et vét., Série 8, T. 10, **1903**.
Mayer, Martin, Experimentelle Beiträge zur Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. exper. Therap. u. Pathol., Bd. 1, **1905**.
Mesnil, s. Laveran.
Migone, s. Elmassian.

Migone, Le rôle des Carpinchos etc. Bull. soc. path. exot., T. 3, 524, **1910**.
Sivori & Lecler, Le surra americana ou mal de Caderas. Buenos Aires **1902**.
Voges, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1901**, 3. Okt.
— Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 34, **1902**.

Trypanosoma hippicum (Darling).

(Erreger einer Equidenseuche in Mittelamerika.)

Bei Pferden und Maultieren, die an einer bald akut, bald chronisch verlaufenden Erkrankung (Murrina oder Derrengadera) litten, fand Darling in Panama Trypanosomen.

Die Krankheit erinnert an andere Trypanosomiasen durch Auftreten von Anämie, Oedem; auch Augenerscheinungen und geringgradige Lähmungen der hinteren Extremitäten wurden beobachtet.

Bei Obduktionen fanden sich neben Ecchymosen in verschiedenen Organen häufig hämorrhagische Nephritiden.

Der Erreger Tr. hippicum mißt 18—28:1,5—3 μ, entspricht also in der Größe etwa dem Tr. brucei und evansi. Granula im Plasma kommen vor. Der Blepharoplast ist stets deutlich färbbar.

Das Trypanosoma ist für die meisten Versuchstiere infektiös, von Erscheinungen bei ihnen sind beim Hunde Lähmungen der Hinterextremitäten erwähnenswert. Ein Schwein erkrankte nur leicht und ein Kalb erwies sich als refraktär.

Differentialdiagnostisch hat Laveran Tr. pecaudi, evansi und gambiense durch Kreuzinokulation gegenüber Tr. hippicum geprüft und hält es, ebenso wie Darling, für eine besondere Art. (Prüfung gegen Tr. equinum wurde wegen der Deutlichkeit des Blepharoplasten für unnötig gehalten.)

Literatur.

Darling, Equine tryp. in the canal zone. Bull. soc. pathol. exot., T. 3, 381, **1910**.
— Murrina a Tryp. disease. Journ. of infect. dis., Vol. 8, 467, **1911**.
Laveran, Contrib. à l'étude de Tryp. hippic. Bull. soc. pathol. exot., T. 4, 169, **1911**.

Trypanosoma venezuelense (Mesnil).

In Venezuela hat Rangel — nach Mesnil — eine Equidenseuche beobachtet, die akut mit Anämie und Oedemen (peste boba), oder chronisch mit Lähmungen (desrengadera) verläuft.

Das Trypanosom, das dabei gefunden wurde, mißt 18—30:1,7 μ.

Es ist nicht unwahrscheinlich, daß Tr. venezuelense und hippicum identisch sind; bei ersterem hat bereits Rangel die Aehnlichkeit der Krankheit mit Mal de Caderas erkannt.

Literatur.

Mesnil, Sur l'identification de quelques Tryp. pathogènes. Bull. soc. path. exot., T. 3, 380, **1910**.

Trypanosoma equiperdum (Doflein).

(Erreger der Dourine, Beschälseuche.)

Die ersten Nachrichten über die Beschälseuche der Pferde stammen nach Friedberger & Fröhner aus dem Jahre 1796, in

welchem Jahre sie AMMON in Trakehnen beobachtete. 1817 folgte dann eine große Epidemie im Hannoverschen Landgestüte Celle. Nach NOCARD & LECLAINCHE wurde die Seuche in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts unter den Equiden Europas eine weit verbreitete und richtete damals in Deutschland, Spanien, Schweiz, Oesterreich-Ungarn, Rußland und Türkei Verheerungen an. Die Infektion kam offenbar durch direkte Uebertragung während des Coitus zustande. Während die Seuche jetzt in fast all diesen Ländern ausgerottet ist und nur noch vereinzelt in Spanien, den Donauländern, Türkei beobachtet wird, ist sie im letzten Jahrzehnt besonders an der nordafrikanischen Küste, sowie in Kleinasien, Persien und Vorderindien vielfach beobachtet worden. Inzwischen ist die Seuche in Amerika (Süd-Dakota, Kanada, Chile) eingeschleppt worden (SALMON), in dem Staate Ceara von Brasilien ist sie neuerdings beobachtet (SABOIA), und auch auf Java ist eine ausgedehnte Epidemie beschrieben (DE DOES). Von Rußland aus gelangte sie auch wieder 1906 in Ostpreußen zum Ausbruch.

1894 fand ROUGET bei dourinekranken Pferden ein Trypanosoma. Der Trypanosomenstamm ging ihm 1896 verloren, und 1899 fanden dann SCHNEIDER & BUFFARD wieder in Algier in Dourinefällen Trypanosomen.

Klinik.

Die klinischen Besonderheiten sind besonders von SCHNEIDER & BUFFARD, LINGARD, ZWICK & FISCHER eingehender geschildert worden. Gewöhnlich unterscheidet man 3 Stadien der Erkrankung,

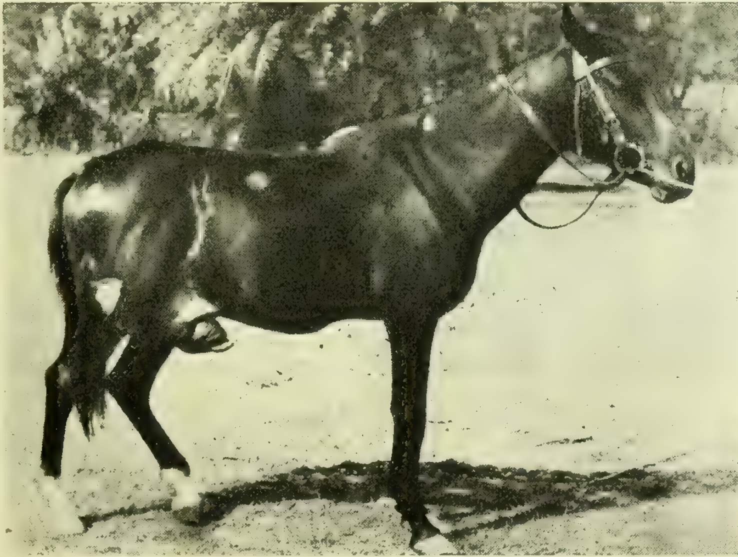


Fig. 7. Dourine: Schwellung und Pigmentdefekte der Genitalien und Hautaffektionen bei einem arabischen Hengst in Indien. (Nach Photogramm LINGARDS.)

die aber ein Uebergreifen der Symptome auf die anderen Stadien nicht ausschließen.

Der natürlichen Infektion ausgesetzt sind Pferde, Maultiere und Esel. Männliche Tiere sind dabei widerstandsfähiger gegen das Virus, bei ihnen ist der Verlauf meist chronischer.

Die klinische Inkubation schwankt nach LINGARDS zahlreichen Versuchen der Uebertragung auf die natürliche Weise — durch den Deckakt — zwischen 10 und 50 Tagen.

1. Stadium der Oedeme.

Beim Hengst treten nach dem verdächtigen Coitus Oedeme am unteren Rande des Schlauches auf, die sich langsam auf den Hodensack und die Inguinalgegend ausbreiten, seltener auch auf die untere Bauchfläche. Die Oedeme sind meist kalt und schmerzlos. Auch der Penis zeigt Infiltrationen und kleine Ulzerationen und ist meist halb erigiert; die Leistendrüsen sind geschwollen. Die Symptome sind bald einseitig, bald doppelseitig. Bei der Abheilung treten Pigmentverluste auf (Fig. 7).

Bei der Stute besteht Vulvaschwellung, die oft sehr ausgedehnt ist; die Scheidenschleimhaut ist fleckig gerötet und geschwollen und sezerniert schleimigen Ausfluß, dann kommt es zu Bläscheneruptionen und Ulzerationen, die unter Pigmentverlust wie beim Hengst abheilen und den Geschlechtsteilen ein ganz charakteristisches Aussehen geben.

Während die Freßlust ungestört ist, besteht etwas Fieber von 38—39°. Der Geschlechtstrieb ist in diesem Stadium bei beiden Geschlechtern stark erhöht, ein Umstand, der natürlich zur weiteren Verbreitung viel beiträgt.

Nach einem Monat ca. sind die Schwellungen zurückgebildet und bestehen nur noch in beschränktem Maße an den Genitalien selbst. Die Nieren sind auf Druck schmerzhaft. Das Tier beginnt abzumagern und wird leicht kurzatmig.



Fig. 8. Dourine: Bläscheneruption an der Vulva. (Nach Photogramm LINGARD.)

2. Stadium der Quaddeln („Plaques“).

Diese Quaddeln beginnen nach SCHNEIDER & BUFFARD ca. 40 bis 45 Tage nach dem verdächtigen Coitus; nach LINGARDS Versuchen schon nach 4 Wochen.

Die Quaddeln sind meist scharf zirkumskripte, markstück- bis handtellergroße, flach erhabene, rundliche bis fingerdicke Flecken

oder „Plaques“, sogenannte „Talerflecken“. „Sie stellen eine seröse Infiltration des Papillarkörpers im Bereiche einer kleinen Hautarterie dar und sind offenbar vasoneurotischen Ursprunges“ (Friedberger & Fröhner). Manchmal sind die Stellen ödematös und können dann auch sezernieren. Die einzelnen Plaques entstehen oft sehr rasch und können ebenso plötzlich verschwinden. Meist bestehen sie jedoch ein bis mehrere Wochen, wobei sie allmählich konsistenter werden. Währenddessen schreitet die Abmagerung rapid fort, der Gang wird mühsam, besonders mit den Hinterbeinen, an denen Gelenkschwellungen nicht selten sind. Die Schwellung der Inguinaldrüsen hat bedeutend zugenommen, es kann dabei zu Abszessen kommen.

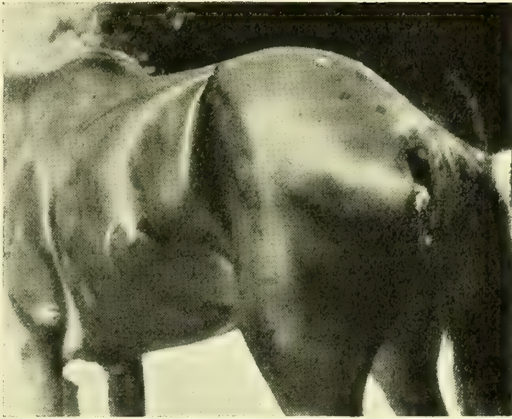


Fig. 9. Dourine: „Plaques“ bei einem Pferde in Indien. (Nach Photogramm Lingards.)

Die Freßlust ist weiter ungestört, die Temperatur steigt bis 39° mit geringen Morgenremissionen.

In manchen Fällen treten gar keine Plaques auf; in anderen dafür ein allgemeiner Ausschlag.

3. Stadium der Lähmung und schweren Anämie.

Mit zunehmender Abmagerung, namentlich in der Hinterhand oft bis zum Skelett, werden die Schleimhäute stark anämisch. Die Haut neigt zu Abszeßbildungen, auch Conjunctivitis und Keratitis kann auftreten. Bei Versuchen, sich zu erheben, kommen leicht Knochenbrüche vor. Auch die Urinsekretion macht Schwierigkeiten. Dabei entwickelt sich, von der Hinterhand ausgehend, bald eine völlige Lähmung, die ein Erheben unmöglich macht, auch die Sensibilität ist bedeutend herabgesetzt; bei anderen Tieren besteht wieder eine gewisse Hyperästhesie, namentlich intensiver Juckreiz, andere zeigen wieder lokale Lähmungserscheinungen, so besonders an Ohren, Lippen und Augen.

Die Krankheit dauert meist $^1/_2$—1 Jahr, kann sich aber 2 bis 4 Jahre hinziehen; in seltenen Fällen ist auch ein ganz akuter Verlauf in wenigen Tagen beobachtet. Heilungen scheinen sehr selten zu sein; Schneider & Buffard sahen nur zwei Fälle.

Die wichtigsten pathologisch-anatomischen Veränderungen.

Die Lymphdrüsen, und zwar besonders der Genitalgegend, sind geschwollen und pigmentiert und in käsigem Zerfall. Die Hoden enthalten käsige Herde, das Bindegewebe der Nebenhoden und Samenstränge ist oft gelb sulzig infiltriert. Seröse Exsudate in Pleura- und Pericardhöhle sind häufig, desgleichen hypostatische Pneumonien.

Von seiten des Nervensystems bestehen ganz charakteristische Veränderungen im Rückenmark. Im unteren Lumbalmark finden sich oft zahlreiche, rote Erweichungsherde; die nervösen Elemente dieser Stellen zeigen hochgradige, degenerative Veränderungen (v. Tannhofer).

Mott glaubt, daß auch die vasomotorischen Störungen, die die Plaques verursachen, durch die Entzündung der Ganglien ausgelöst werden.

Marek fand neuritische Veränderungen der peripheren Nerven, namentlich des N. ischiadicus, peroneus, tibialis und cruralis und benennt sogar danach die Seuche als Polyneuritis infectiosa equorum.

Die natürliche Uebertragung.

Zweifellos wird die Krankheit in den meisten Fällen durch den Coitus direkt übertragen. Lingard hat experimentell gezeigt, daß durch den Deckakt Hengste und Stuten leicht infiziert werden können. Ob aber nicht etwa außerdem eine Uebertragung durch stechende Insekten, wie bei anderen Trypanosomenkrankheiten, vorkommt, ist noch nicht bewiesen, aber durchaus nicht auszuschließen. Es ist nämlich von Sieber & Gonder eine Stallinfektion beobachtet worden, bei der nur Stechfliegen (Stomoxys), die im Stall sehr zahlreich waren, als Ueberträger in Betracht kommen konnten. Diese Uebertragungsfähigkeit durch Stomoxys haben dann Schuberg & Kuhn direkt beweisen können.

Morphologie und Biologie (Tafel I, Fig. 21—23).

Das Tr. equiperdum findet man, wie aus der Uebertragungsart zu schließen ist, häufig in den Sekreten der affizierten Genitalien.

Im peripheren Blute ist es oft nur spärlich anwesend, doch findet man es öfters im Blute oder Gewebssaft, der an der Basis der Plaques und Oedeme entnommen ist. Hier findet man häufig zahlreiche abnorme Formen, die Lingard früher für Entwickelungsstadien hielt, die ich aber auf Grund eigener Beobachtungen für Degenerationsstadien halten möchte.

Ferner sind die Trypanosomen auch in der Milch kranker Stuten nachgewiesen worden.

Das Trypanosoma equiperdum ist morphologisch mit Sicherheit vom Ngana- und Surraparasit kaum zu unterscheiden. Laveran & Mesnil betonen einige Punkte, die dafür charakteristisch sind:

1) Das Protoplasma färbt sich ziemlich (bei Pferd und Hund) gleichmäßig, etwas weniger intensiv als bei anderen pathogenen Trypanosomen; es enthält niemals Granula.

2) Das Hinterende erscheint im Präparate manchmal in verschiedenster Form, oftmals gespalten. Laveran & Mesnil glauben, daß dies von seiner leichten Kontraktilität herrühre.

Die Länge beträgt 25—28 μ; eine Vakuole kann öfters gesehen werden, ist aber wohl Kunstprodukt.

Die Teilung ist gewöhnlich Längsteilung, wie bei Trypanosoma brucei, doch wollen Rabinowitsch & Kempner auch multiple Teilung gesehen haben.

Im Mäuseblute sieht man oft zahlreiche Granula in den Trypanosomen.

Ein besonderer Entwickelungszyklus im Blute, den SALVIN-MOORE & ANTON BREINL beschrieben haben, ist bisher nicht anerkannt worden.

Künstliche Infektion.

Mit trypanosomenhaltigem Materiale gelingt es, Tiere künstlich zu infizieren, und zwar subkutan, kutan, intravenös, intracerebral und durch Auftropfen auf die Schleimhäute (Conjunctiva, Vagina).

Es ist das Trypanosoma equiperdum das erste Trypanosoma, bei dem eine Infektion durch aktives Durchdringen der Schleimhäute bei dem natürlichen Infektionsmodus wahrscheinlich erschien und durch Experimente bestätigt wurde.

ROUGET infizierte Kaninchen, indem er das Material in den Conjunctivalsack einbrachte. SCHNEIDER & BUFFARD infizierten Hündinnen durch Injektion in die Vagina, und von diesen Hündinnen wieder zwei Hunde durch Coitus; in ähnlicher Weise konnten sie ein weibliches Kaninchen durch Coitus mit einem Bock, der durch Subkutanimpfung infiziert war, krank machen. Die Versuche sind inzwischen mehrfach wiederholt worden.

Das Virus sitzt auch in den erkrankten Teilen des Rückenmarks, wenigstens konnten SCHNEIDER & BUFFARD durch Einverleibung von solchem Infektion erzielen.

Die künstliche Infektion bei Pferden und Eseln nimmt ungefähr den gleichen Verlauf wie die natürliche.

Hunde sind sehr empfänglich. Die Erscheinungen erinnern sehr an den Verlauf beim Pferde. Fieber, Schwellung, Oedeme der Genitalien, Plaques der Haut, Conjunctivitis, starke Abmagerung sind die Hauptsymptome der in etwas mehr als 1 Monat meist mit plötzlichem Tode endenden Erkrankung.

Kaninchen sind zu Beobachtungen des Virus am geeignetsten und bieten ein eigentümliches Krankheitsbild. Die Oedeme beherrschen vor allem das Bild, und zwar sind, nach ROUGET, Oedeme der Ohren, besonders an der Basis, sehr charakteristisch, dann treten Oedeme der Genitalien, der Extremitäten auf, das Fell wird struppig, die Haut neigt zu Exkoriationen. Eitrige Conjunctivitis ist nicht selten. Es besteht Fieber zwischen 39 und 40°; der Tod erfolgt in 1—3—4 Monaten nach allgemeiner Abmagerung. Die Sektion ergibt Hypertrophie der Lymphdrüsen, Leber und Milz, seröses Exsudat der Bauchhöhle.

Beim Schaf sahen ZWICK & FISCHER ähnliche Hauterscheinungen wie beim Kaninchen.

Mäuse und Ratten. Das Verhalten dieser Tiere hat zu manchen Zweifeln Anlaß gegeben, und eine Zeitlang glaubte man sogar, daß ROUGET nicht das richtige Virus in Händen gehabt habe. ROUGET konnte nämlich mit seinem Stamme mit kleinsten Mengen subkutan und intraperitoneal eine Infektion erzeugen, die bei Mäusen in 5—11, bei weißen Ratten in ca. 15 Tagen tödlich verlief. Bei der Sektion waren besonders Lymphdrüsen, Milz und Leber ge-

schwollen. Die Parasiten erschienen nach ca. 3 Tagen im Blute, und zwar meist sehr zahlreich, bis zum Tode zunehmend.

Wilde Ratten waren weniger empfänglich; von 30 gefangenen starben 7, 14 machten eine leichte Infektion durch und 9 erkrankten gar nicht.

Nocards Stamm dagegen war für Mäuse nicht infektiös, während er ihn für weiße Ratten schließlich infektiös anzüchten konnte. Schneider & Buffard selbst konnten mit ihren Stämmen keine Mäuse und Ratten töten.

Rouget hatte die Widersprüche zwischen seinen und Nocards Experimenten dadurch zu erklären gesucht, daß er eine Kaninchenpassage eingeschaltet hatte; Nocard konnte aber auch bei dieser Versuchsanordnung nur eine Maus von 20 krank machen (er tötete sie schwerkrank). Später konnte Rouget seine Versuche wiederholen und bestätigen.

Die Widersprüche lassen sich wohl durch eine große Schwankung der Virulenz der Erreger erklären, wie die zahlreichen erfolgreichen Züchtungen auf Ratten und Mäusen beweisen. Unser Stamm tötet erstere in 8—14, letztere in 4—7 Tagen nach jahrelanger Passage.

Affen, Ziegen und Rinder sind nach den bisherigen Versuchen ziemlich widerstandsfähig gegen das Virus.

Daß Trypanosoma equiperdum mit Tr. brucei und evansi nicht identisch sein kann, bedarf heute keiner Erörterung mehr. (Ueber die interessanten Immunitätserscheinungen, die Lingard & Rouget beobachteten, ist im betreffenden Kapitel von Schilling nachzulesen.)

Literatur.

Buffard, s. Schneider.
de Does, Boozardije dekziekte in het Soedemangsche. Veeartsenijkund. Bladen voor Nederl. Indie, Vol. 13 u. 14, **1900** u. **1901**.
Doflein, Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Jena, Fischer, **1901**.
Friedberger & Fröhner, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. Stuttgart **1904**, Bd. 2.
Kempner, s. Rabinowitsch.
Laveran & Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris **1900**.
Leclainche, s. Nocard.
Lingard, Report on Dourine. Govern. Printing, Calcutta **1905**.
— The Tryp. of Dourine etc. Centralbl. f. Bakt., Orig., 1. Abt., Bd. 37, 537, **1904**.
Marek, Zeitschr. f. Tiermedizin, **1900**, S. 401; **1904**, S. 13.
Mesnil, s. Laveran.
Mott, The microsc. changes. Proc. Roy. Soc., B, Vol. 88, 1, **1906**.
Nocard, Compt. rend. de l'Académ. des Sciences, T. 114, 188, **1898**.
— Compt. rend. de la Soc. de Biol., **1901**, 4. Mai.
Nocard & Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux. Paris, Masson & Cie., **1903**.
Rabinowitsch & Kempner, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 34, 815.
Rouget, Trypanosome de la Dourine, son inoculation aux souris et aux rats. Soc. de Biol., T. 1, 744, **1904**.
— Contribution à l'étude du Trypanosome des mammifères. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 10, 716, **1896**.
— Contribution à l'étude de la Dourine. Rec. de Méd. d'Alfort, T. 10, 82, **1903**.
Saboia Sobre a natureza da epizootica das equidas etc. Brazil medico, **1912**, Nr. 2; Ref. Bull. Pasteur, T. 10, 384, **1912**.
Salvin-Moore & Breinl, Anton, The life history of Tr. equip. Proc. Roy. Soc., B, Vol. 80, 288, **1908**.
Schneider & Buffard, La prophylaxe de la Dourine. Lyon **1901**.
— — La Dourine et son parasite. Rec. méd. vét., **1900**, Déc.

SCHNEIDER & BUFFARD, Parasitisme latent et immunisation dans la Dourine. Rec. de méd. vét., 1902.
SIEBER & GONDER, Uebertrag. von Tr. equip. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, 646, 1908.
SCHUBERG & KUHN, Ueber die Uebertragung von Krankheiten durch einheim. Stechfliegen. Deutsche militär-ärztl. Wochenschr., 1909.
v. TANNHOFER, Ueber Zuchtlähme. Wien 1888.
ZWICK & FISCHER, Untersuch. über die Beschälseuche. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 36, 1, 1904.

Gruppe des Trypanosoma theileri (BRUCE & LAVERAN).

THEILER hat 1903 bei einer Gall-sickness genannten Rinderkrankheit in Transvaal Trypanosomen gefunden, die er für die Erreger dieser ziemlich verbreiteten Seuche hielt. Inzwischen haben er und andere erkannt, daß das Tr. theileri nicht der Erreger dieser Krankheit sein kann, sondern ein meist harmloser Parasit der Rinder ist.

Morphologie und Biologie.

Das Tr. theileri unterscheidet sich vor allem durch seine Größe von den meisten anderen Säugetiertrypanosomen. Es mißt nach THEILER 30—70:2—5 μ. Der Kern ist längsoval und liegt in der Mitte. Das Hinterende ist meist ziemlich lang ausgezogen und spitz endigend; etwas entfernt von ihm liegt der rundliche, manchmal querovale Blepharoplast. Von letzterem geht eine gut ausgebildete undulierende Membran aus, die in einer meist sehr langen (oft bis 30 μ) freien Geißel endigt. Das Protoplasma des Trypanosoms enthält meist zahlreiche feine Granula.

Man kann schmälere dunkler tingierte und breitere Formen mit aufgelockertem Kern und hellem Protoplasma unterscheiden (sogenannte Geschlechtsformen).

In einigen Präparaten THEILERS fand LAVERAN noch andere Formen von 18—41 μ Länge, die sich dadurch auszeichnen, daß der Blepharoplast dicht neben dem Kern, queroval, liegt und von hier aus die Geißel entspringt. LAVERAN nannte diese Form Trypanosoma transvaaliense. Es gilt jetzt als sicher, daß es sich dabei nur um Stadien von Tr. theileri handelt.

Außerhalb des Tierkörpers konnte THEILER die Trypanosomen ca. 1 Woche im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur lebend erhalten; Zusatz verschiedener Sera verlängerte die Lebensdauer nicht.

Uebertragung auf andere Tiere: Das Tr. theileri ist nur auf Rinder, nicht auf andere Tiere übertragbar.

Uebertragung. Als Ueberträger verdächtigte THEILER Hippobosca rufipes, er konnte zweimal durch solche, die vorher an infizierten Tieren gesogen hatten, Infektion erzeugen.

Der Befund THEILERS wurde bald von SCHILLING, PANSE u. a. in Afrika bestätigt und dort sind inzwischen an den verschiedensten Plätzen meist bei scheinbar gesunden Rindern diese Trypanosomen gefunden worden.

Aber auch in anderen tropischen und subtropischen Gegenden wurden sie nachgewiesen; so von DSCHUNKOWSKY & LUHS in Transkaukasien, von LINGARD, DURANT & HOLMES in Vorderindien (Tr. himalayanum [Tafel I, Fig. 24] und indicum [LINGARD]), ferner in Ostasien von SCHEIN & SCOTT FALSHAW.

Bald gelang aber der Nachweis einer noch weiteren Verbreitung der Trypanosomen vom Typus Tr. theileri durch indirekte Methoden, nämlich durch die **Kultur.**

Bei dem Versuch, Piroplasmen in Manila in Nährbouillon (nach dem Vorgehen von Kleine) zu züchten, erhielt Miyajima Kulturen großer Trypanosomen, die er für Piroplasmakulturen hielt; Martini konnte dann nachweisen, daß es keine Trypanosomenkulturen waren und er konnte auch Kälber mit den Trypanosomen impfen. Alsbald gelang Crawley in Nordamerika gleichfalls der kulturelle Nachweis von großen Rindertrypanosomen (Tr. americanum). Er sah zunächst kugelige Gebilde und dann Crithidienformen ähnlich dem Tr. transvaaliense wachsen.

Nachdem Frank in Deutschland bei einer toten Kuh Trypanosomen vom Typ. theileri gefunden hatte (Tr. franki), nahm Knuth die Forschung des Vorkommens von Rindertrypanosomen in Deutschland in konsequenter Weise auf und es gelang ihm und seinen Schülern Rauchbar & Behn dann auch durch die Kultur der Nachweis der offenbar weiten Verbreitung dieser Form in Deutschland. Behn konnte auch mit dem Blute scheinbar gesunder Rinder ein Kalb infizieren, das eine Trypanosomeninfektion erhielt. Er sah dabei verschiedene Formen, breite und schlanke, die Knuth als Geschlechtsformen auffaßt.

Bald wurden die Knuthschen Befunde aus zahlreichen anderen nicht tropischen Gegenden bestätigt, so daß diese Rindertrypanosomen jetzt bereits nachgewiesen sind in England, Dänemark, Schweden, Frankreich, Griechenland, Algier, Tunis, Uruguay.

Es sei bemerkt, daß das Tr. theileri, wahrscheinlich bei zahlreichen Rindern vorhanden, dazu neigt, bei Mischinfektion sich auch zu vermehren und im peripheren Blut aufzutreten, daher sein Befund bei Gall-sickness, Rinderpest, Piroplasmosen etc.

Die Trypanosomen dieser Gruppe sind nur auf Rinder übertragbar; sind stets oder meist avirulent und von allen Trypanosomen am leichtesten züchtbar.

Trypanosoma gigantium (Lingard).

Lingard sah 2mal bei surrakranken Rindern Trypanosomen, die 14—23mal so lang wie rote Blutkörperchen waren. Sie waren lebhaft beweglich. In den nach dem Leben gezeichneten Abbildungen enden die Parasiten am Ende mit einer dicken Geißel, die an einem rundlichen Körper sitzt. Die undulierende Membran ist gut ausgebildet. Der Kern ist groß und rund; er nannte es Tr. gigantium.

Trypanosoma ingens (Bruce, Hamerton etc.).

Die Autoren fanden Trypanosomen von bis 122:7—10 μ bei Riedbock, Buschbock und Rindern Ugandas. Der Kern lag ziemlich weit hinten. Das Protoplasma zeigte Myonemstreifung und zahlreiche Granula hinter dem Kern. Eine freie Geißel war vorhanden (Textfig. 10).

Ein ähnliches Trypanosom hatte Schönebeck 1910 aus Ostafrika beschrieben, das pathogene Eigenschaften zu haben schien. Es erinnerte an Tr. theileri; es maß im Mittel 73—74:4 μ. Nach

nochmaliger Durchsicht der Präparate fand ich Formen bis 80 μ und konnte größere Aehnlichkeit mit den Abbildungen von Tr. ingens feststellen. Vor allem ist der Kern bei diesem Trypanosom wie auch bei Tr. ingens nur schwach färbbar und unscharf begrenzt, im strikten Gegensatz zu allen Tr.-theileri-Präparaten, die ich sah. SCHÖNEBECKS Trypanosomen zeigten auch Myonemstreifungen (vgl. die Abbildungen seiner Publikation). Wegen seiner fast sicheren Pathogenität (Atoxyl wirkte klinisch und mikroskopisch prompt heilend) dürfte es sich vielleicht hier doch um eine besondere Art handeln, für welchen Fall ich den Namen Tr. schönebecki vorschlagen würde.



Fig. 10. Trypanosoma ingens. (Nach BRUCE, HAMERTON, BATEMAN & MACKIE).

Trypanosoma wrublewskii (WLADIMIROFF & YAKIMOFF).

Das Trypanosom wurde beim Wisent in Litauen gefunden.

Von Tr. theileri unterscheidet es sich durch ein lang ausgezogenes, stumpf endendes Hinterende. Der rundliche Kern liegt in der Mitte. Der Blepharoplast liegt dicht bei oder vor dem Kern, von ihm geht eine ziemlich lange Geißel aus.

Literatur.

BRUCE, Note on discovery of a new trypanosoma. Lancet **1902**, Vol. 1, 664, 8. März.

BRUCE, HAMERTON etc., Trypanosoma ingens. Proc. Roy. Soc., B, Nr. 549, p. 323, **1909**.

BEHN, Infektion eines Kalbes mit Tr. theileri etc. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1910**, Nr. 50.

CRAWLEY, Trypanosoma americanum etc. Bureau of Animal Industry, Bull. 119, **1909**, p. 21.

FRANK, Ueber den Befund von Tryp. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 5, 303, **1909**.

KNUTH & RAUCHBAR, Weitere Nachforschungen nach Trypanosomen. Zeitschrift f. Hyg. u. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 8, 139, **1910**.

— — Zum Vorkommen von Tryp. bei Rindern. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1910**, Nr. 31.

LAVERAN, Sur un nouveau trypanosome des bovidés. Compt. rend. Acad. d. Scienc., T. 134, **1902**, 3. März.

— Au sujet de deux trypanosomes des bovidés du Transvaal. Ibid., T. 135, **1902**, 5. Nov.

— Sur deux Hippobosques du Transvaal. Soc. de Biol., **1903**, 21. Febr.

LAVERAN & MESNIL, Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris **1904**.

LINGARD, Different species of trypanosomata. Journ. of Trop. Veter. science, Vol. 2, p. 4, **1907**.

— The giant Trypanosoma discovered in the blood of bovines. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 35, 253, **1904**.

MAYER, M., Ueber Tryp. Theileri. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. der Haustiere, Bd. 6, 46, **1909**.

Miyajima, On the cultivation of a bovine piroplasma. Philipp. Journ. of science, Vol. 2, 83, **1907**.
Martini, The developm. of a piropl. and tryp. of cattle. . . Philipp. Journ. of science, Vol. 4, 147, **1909**.
Panse, Trypanosoma Theileri (?) in Deutsch-Ostafrika. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 46, 376, **1904**.
Schein, Haematozoa of bovidae. Journ. of Trop. Vet. science, Vol. 3, 202, **1908**.
Schilling, On Nagana and other trypanosomes. Journ. of Trop. Med., **1903**, p. 47.
Schönebeck, Beobachtung eines ansch. pathog., zur Gruppe des Tryp. theileri gehörigen Tryp. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, 548, **1910**.
Theiler, A new trypanosome. Journ. of comparative pathology and therapeutics, Vol. 16, **1903**.
Wrublewski, Ein Tryp. des Wisent. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 48, 162, **1909**.

Trypanosoma gambiense

(Erreger der afrikanischen menschlichen Trypanosomiasis, Schlafkrankheit).

Am 18. Dezember 1901 entdeckte Dutton bei einem Kranken in Gambia, der an remittierendem Fieber litt, von Dr. Forde auf die Anwesenheit von Würmchen im Blute hingewiesen, daß es sich um Trypanosomen handelte. Zu Beginn des Jahres 1903 fand dann Castellani in der Cerebrospinalflüssigkeit von Eingeborenen, die an der sogenannten Schlafkrankheit litten, in Uganda Trypanosomen; von Bruce auf die eventuelle ätiologische Bedeutung dieses Befundes hingewiesen und zu weiteren Untersuchungen veranlaßt, erkannte er sie dann als die Erreger. Bald folgten zahlreiche Bestätigungen beider Befunde. Die Aehnlichkeit der Parasiten, ihre Anwesenheit bei vielen scheinbar Gesunden, ließ es naheliegend erscheinen, daß sie identisch seien und Trypanosomenfieber und Schlafkrankheit in Beziehung zueinander ständen. Dieser Zusammenhang ist inzwischen als sicher erwiesen worden durch Uebergänge des Trypanosomenfiebers in die Schlafkrankheit.

Im folgenden sei darum zunächst eine kurze Geschichte der Schlafkrankheit gegeben.

Im Jahre 1803 berichtete Dr. Winterbotton zuerst über eine merkwürdige Seuche der Eingeborenen in der Gegend von Sierra Leone, einer besonderen Art von Lethargie. Er gab eine genaue Beschreibung der Erscheinungen und berichtet auch über die vergeblichen Heilversuche. Er gibt an, daß zu Beginn stets eine Schwellung der Nackendrüsen bestehen soll, ein Symptom der drohenden Schlafsucht, das den Sklavenhändlern genau bekannt sei. (Ausführlich bei Christy, Reports on the sleep sickness Comm. Nr. III.) Seitdem wurde die Schlafkrankheit vielfach beschrieben und studiert. 1869 berichtete Guérin ausführlich über 148 Fälle, die er auf Martinique bei eingewanderten Afrikanern (vom Kongo) beobachtete. Aus einer Reihe von Arbeiten, hauptsächlich französischer Aerzte, enthält besonders eine Arbeit von Corre (1877) genaue Schilderungen über die Seuche in Senegambien. In den letzten Jahren sind dann eine große Anzahl ausführlicher Publikationen, teils von besonderen Kommissionen erschienen, denen wir Aufklärung über das Wesentliche der Seuche verdanken.

Daß die Seuche aber bereits seit Jahrhunderten in Afrika vorkommt, dafür hat jüngst Becker einen Beleg in einer arabischen Handschrift des vierzehnten Jahrhunderts entdeckt, in der es von einem Häuptling von Melle, südlich von Timbuktu, heißt: „Und es traf ihn die Schlafkrankheit, das ist eine Krankheit, welche die Bewohner dieser Gegend sehr häufig betrifft. . . . Es befällt den Kranken die Bewußtlosigkeit des Schlafes regelmäßig zu allen möglichen Zeiten, bis er überhaupt kaum mehr aus seiner Bewußtlosigkeit

erwacht und man ihn nur für kurze Momente wachbekommen kann und sie schädigt ihn und schließlich führt seine Krankheit zum Tode. Und die Krankheit quälte ihn (evtl.: warf ihn andauernd in Delirien) andauernd 2 Jahre und er starb im Jahre 75 (1373)".

Kürzer und prägnanter sind die Hauptsymptome der Schlafkrankheit wohl kaum zu definieren.

Ihren Ausgangspunkt scheint die Schlafkrankheit von den Ländern der Westküste aus genommen zu haben, und sie herrscht dort von den portugiesischen Besitzungen im Süden (Loanda, Benguela) bis zur Mündung des Senegal im Norden. In Gambia, Französisch Guinea, den Inseln im Golf von Guinea (Principe, Saint Thomé, Fernando-Po) bestehen Herde. Den Flußläufen entlang hat sich die Seuche ausgebreitet und ist an den Oberläufen des Niger und Kongo bereits beobachtet.

Weite Ausdehnung gewann sie dann in Uganda an den Ufern des Viktoria-Nyanza, auch am Oberlauf des Nils. Das deutsche Gebiet am Viktoria-Nyanza und Tanganjika ist gleichfalls ergriffen worden und auch südlich am Nyassasee entstanden bereits Herde. Auch in unseren westafrikanischen Kolonien Togo und Kamerun ist die Schlafkrankheit endemisch. Neuerdings sind auch aus Rhodesien Fälle beschrieben (s. Tr. rhodesiense).

Manson faßte die geographische Ausbreitung der Seuche in folgenden Worten zusammen: Sie folgt den Flußtälern des Senegal, Niger, Kongo und oberen Nils und deren Nebenflüssen. Warum die Verbreitung streng an die Fluß- und Seeufer gebunden ist, soll bei der Frage der Uebertragung durch bestimmte Stechfliegen erörtert werden.

Klinik.

Ueber die Inkubationszeit und Dauer der als Schlafkrankheit bezeichneten Seuche, die durch die zahlreichen Opfer, die sie dahinraffte, die Kolonien vieler europäischer Staaten stark bedrohte, konnte erst einigermaßen Klarheit geschaffen werden, nachdem besondere Kommissionen mit ihrem Studium betraut wurden, und Dutton & Castellani die Trypanosomenbefunde (s. oben) in dem befallenen Gebiete in einem Falle bei Leuten, die an remittierendem Fieber litten, im anderen bei offensichtlich Schlafkranken erhoben. Diese Befunde wiesen zunächst auf einen Zusammenhang beider Krankheiten hin, der seitdem als absolut sicher bewiesen ist, indem 1. im Schlafkrankheitsgebiete Leute fieberhaft erkrankten und, ohne Symptome der Schlafsucht zu zeigen, bei dem Befunde der typischen Trypanosomen starben; 2. Fälle anfangs als Trypanosomenfieber auftraten, um dann in Schlafkrankheit überzugehen. So ist eine im Oktober 1902 an typischem Trypanosomenfieber erkrankte Person Ende 1903 unter den Symptomen der Schlafkrankheit gestorben (Manson).

Eine systematische Untersuchung scheinbar Gesunder in Schlafkrankheitsgegenden hatte das überraschende Resultat, daß eine ganze Reihe solche Trypanosomen beherbergte. In Gambien, wo die Schlafkrankheit spärlicher auftrat, fanden Dutton & Todd 6 von 1000 infiziert, am Kongo waren es 46; in Uganda, wo die Seuche sehr stark auftritt, fanden Bruce & Nabarro 28,7 Proz. mit Trypanosomen; in Gebieten, die frei von der Seuche waren, gar keine Infi-

zierten. Später fanden GREIG & GRAY in Uganda bei 50—75 Proz. der Bevölkerung eine Polyadenitis, die sie als das Initialstadium der Erkrankung erklärten. Da der Drüsensaft dieser scheinbar gesunden Leute bereits zahlreiche Trypanosomen enthält, sind sie es, die wie das Wild bei Ngana als „Parasitenträger" wirken und meist die Ausdehnung der Seuche auf „reine" fly belts verursachen.

Die Schwellung der Lymphdrüsen ist das erste klinische Symptom und oft für lange Zeit das einzige, das auf die Infektion hinweist. Es sind vor allem die Cervicaldrüsen (Fig. 11), aber auch die Inguinaldrüsen und Axillardrüsen werden ergriffen. Da die Schwellung oft nur ganz geringgradig ist, kann die Zeit, in der sie das einzige Symptom bei dem sonst ganz gesund erscheinenden Kranken ist, klinisch noch zur Inkubation gerechnet werden.



Fig. 11. Halsdrüsenschwellung bei einem schlafkranken Neger. (Nach dem Bericht der Deutschen Schlafkrankheitsexpedition.)

Die Dauer dieses latenten Stadiums kann eine lange sein. DUTTON & TODD sahen in einem durch den Befund diagnostizierten Falle nach 1 Jahre noch keine Erscheinungen. MANSON berichtet, daß die Krankheit noch 7 Jahre nach Verlassen der Seuchengegend ausbrechen kann, er stützt sich wohl dabei auf GUÉRIN, der bei der Epidemie auf den Antillen Fälle beobachtet hatte, die 5—8 Jahre vorher Afrika verlassen hatten; auch CORRE soll (nach LAVERAN & MESNIL) ein solcher Zeitraum von den Eingeborenen als Inkubationszeit angegeben worden sein.

Die Inkubation ist demnach genau meist nicht bestimmbar, kann aber viele Monate und sicher über 1 Jahr betragen. Es sind aber auch Fälle bekannt, bei denen schon wenige Wochen nach der Infektion schwere Erscheinungen auftraten. Bei dem undeutlichen Beginn der Erkrankung und der offenbar meist sehr langen Dauer ist es natürlich meist nicht möglich gewesen, ein abgeschlossenes klinisches Bild des ganzen Verlaufes festzustellen nud man konnte nur verschiedene Stadien beschreiben; natürlich war dies bei dem Stadium der eigentlichen Schlafkrankheit noch am besten möglich.

DUTTON & TODD stellten drei Typen des Krankheitszustandes in ihrem letzten Berichte auf.

Typus A: Fälle ohne ausgesprochene Krankheitserscheinungen (zeitweise Temperaturerhöhung).

Typus B: Fälle mit geringen Symptomen (Schwäche, Fieber).

Typus C: Tödlich verlaufende Fälle mit ausgesprochenen Symptomen: Fieber, Schwäche, rapide Abmagerung. Diese Gruppe zerfällt wieder

1. in tödlich verlaufende Fälle ohne Schlafsucht.
2. in tödlich verlaufende Fälle mit Schlafsucht.

Diese Einteilung ist wahrscheinlich etwas willkürlich und da die Symptome oft wechseln, ist eine Einteilung in solche Stadien, streng

genommen, nicht recht durchführbar. Am praktischsten ist es noch, das Anfangsstadium als „Stadium des Trypanosomenfiebers“, das spätere als „Stadium der Schlafkrankheit“ zu bezeichnen.

Das Hauptsymptom des ersten Stadiums ist ein unregelmäßiges remittierendes Fieber. Das Fieber beginnt plötzlich ohne Prodromalerscheinungen und kann 2—4 Tage andauern, dabei besteht allgemeines Schwächegefühl. Während des Fiebers ist der Puls und die Respiration beschleunigt. Die Temperatur kann bis über 40 steigen. Nach Intervallen von einigen Tagen bis einigen Wochen kehren diese Anfälle wieder. Dazwischen kann der Patient sich leidlich wohl fühlen, meist bleibt aber der Ernährungszustand schlecht und leichte Ermüdbarkeit und Schwäche besteht, die bei den länger beobachteten Zuständen stets zunehmen, wobei auch die Abmagerung deutlicher wird.

Der Puls bleibt auch in der fieberfreien Periode meist frequent, ein Symptom, das Broden für pathognostisch erklärt. Auch die Respiration bleibt häufig dauernd beschleunigt. Partielle Oedeme und Erytheme sind in diesem Stadium ein häufig beobachtetes Symptom. Der Sitz dieser kann ein wechselnder sein. In einem Falle eigener Beobachtung (beschrieben von Günther & Weber) waren es Wange, Brust unter dem Schlüsselbein und rechter Unterschenkel. Die Stellen waren zwei- bis fünfmarkstückgroß, prall und stark gerötet; der rechte Unterschenkel war im ganzen etwas ödematös. Diese Symptome schwanden rasch, um gelegentlich wiederzukehren. Auch in einem Falle Mansons, der später an Schlafkrankheit starb, bestanden Oedeme des Unterschenkels, die zuerst als Phlebitis gedeutet wurden.

Sehr charakteristich sind die Oedeme der Augenlider (siehe Fig. 12).



Fig. 12. Oedeme des Gesichts bei Schlafkrankheit. (Nach dem Bericht der Deutschen Schlafkrankheitsexpedition.)

Das Flüchtige im Auftreten und Schwinden der Oedeme und Erytheme ist ganz charakteristisch und ist in Analogie mit gleichen Erscheinungen bei einer tierischen Trypanosomiasis, der Dourine, zu setzen.

Auch andere Hautsymptome sind beschrieben worden. So hat Thiroux Exantheme bei Schwarzen, die er in Parallele zu der Bezeichnung Syphilid als „Trypanide“ bezeichnet, beschrieben. Er sah 1) stecknadel- bis hirsekorngroße Papeln, eventuell über den ganzen Körper verbreitet, 2) fleckige Exantheme, besonders im Nacken lokalisiert, und 3) papulo-ulzeröse Läsionen. Auch kleine Bläscheneruptionen hat er beobachtet. Auch bei Europäern ist ein vesicopapulöses-pruriginöses Exanthem beschrieben worden, bei letzteren sind aber Erytheme häufiger.

Die Lymphdrüsenanschwellungen, die auch nach Ausbruch der anderen klinischen Symptome fast stets noch bestehen bleiben, und wenn sie auch besonders im Stadium des Fiebers deutlich sind, auch noch im Endstadium nachzuweisen sind, finden sich nach den Angaben der Deutschen Expedition bei 90 Proz. der Kranken. Sie fand besonders die supraklavikularen Drüsen und die des hinteren oberen Halsdreieckes affiziert. Die Größe schwankt von Erbsen- bis Taubeneigröße und darüber; manchmal fanden sich auch ganze Drüsenpakete. Die Haut über den Drüsen war meist straff gespannt. Auf Druck bestand keine oder nur geringe Schmerzhaftigkeit. Eine Erweichung und Vereiterung tritt fast niemals ein, eher beobachtete man öfters ein Zurückgehen im Verlauf der Erkrankung, ein völliges Verschwinden aber nur nach medikamentöser Behandlung.

Eine Schwellung der Milz ist gleichfalls sehr häufig, aber nicht in allen Fällen ausgesprochen.

Von seiten des Nervensystems bestehen zunächst nur geringe Symptome, die sich in häufigen heftigen Kopfschmerzen äußern. Es kommen aber schon frühzeitig auch vorübergehende Ausfallserscheinungen, so vor allem Facialislähmungen, vor. Auch Muskelzittern tritt dabei manchmal auf.

Allmählich treten die Symptome von seiten des Nervensystems mehr in den Vordergrund und es bildet sich der schwere Status der sogenannten „Schlafkrankheit“ aus. Zunächst wird der Kopfschmerz häufiger, es tritt eine nervöse Reizbarkeit und leichte Ermüdbarkeit in Erscheinung; Schwindelanfälle, Muskelzittern, vorübergehende Lähmungserscheinungen (s. oben) treten auf. Oft bestehen auch allgemeine Hyperästhesien, besonders als Nervenschmerz im Gebiet von Ischiadicus und Trigeminus. Kerandel beobachtete auch tiefe, sehr schmerzhafte Hyperästhesien an sich selbst.

Das Sprechen scheint erschwert, es tritt häufig Zungenzittern auf und später wird die Sprache direkt lallend, wie beim Paralytiker.

Auch tonische Krämpfe der Arme, Beine und Nackenmuskulatur sind beobachtet, ferner Störungen der Koordination und Reflexerregbarkeit; das Rombergsche Phänomen ist meist stark ausgeprägt; der Gang wird mühsam und zuletzt Gehen oft unmöglich.

Die weitaus größte Zahl der Erkrankten magert rapide ab, es kommt zu schweren Muskelatrophien, so daß sie zuletzt wahrhaft skelettartig erscheinen; bei sehr raschem Verlauf der Krankheit kann diese Abmagerung ausbleiben.

Die Somnolenz, die der Seuche den Namen gegeben, kommt in einem großen Prozentsatze zur Ausbildung. Werden solche somnolente Kranke sich selbst überlassen, so fallen sie sofort in diesen soporösen Zustand, aus dem sie anfangs noch leicht zu erwecken sind, später befällt er sie sogar während der Mahlzeit; die Somnolenz wird immer tiefer, und im tiefsten Coma geht der Kranke schließlich zugrunde. In der letzten Periode steht die Krankheit dann oft unter dem Bilde einer schweren Meningitis (Fig. 13).

In anderen Fällen aber kommt es zunächst nicht zu somnolenten Erscheinungen, sondern zu Erregungszuständen. Die Kranken machen den Eindruck schwer Maniakalischer, delirieren, suchen zu entfliehen und können oft nur mit Gewalt gebändigt werden. Pyro-

manie, Größenwahnideen sind beobachtet. Solche Zustände treten auch oft plötzlich während des somnolenten Stadiums auf.

Das Fieber besteht auch während des Spätstadiums in seinem unregelmäßigen Verlauf.

Von den Organen zeigen im Spätstadium Milz und Leber oft beträchtliche Schwellungen. Das Blut wird mehr und mehr anämisch und zeigt die im allgemeinen Kapitel geschilderten Veränderungen.

Der Verdauungstraktus zeigt oft bis kurz vor dem Tode nichts Abnormes, auch von seiten der Atmungsorgane brauchen — abgesehen von Erhöhung der Atmungsfrequenz — primär keine Veränderungen aufzutreten.

Von seiten der Geschlechtsorgane tritt frühzeitig eine Degeneration ein und das Nachlassen der Potenz kennen die Eingeborenen als Frühsymptom der Erkrankung.



Fig. 13. Schlafkrankes Mädchen. (Nach dem Bericht der Deutschen Schlafkrankheitsexpedition.)

Das Urogenitalystem zeigt im Endstadium oft schwere Sphinkterenlähmungen; auch Mastdarmlähmungen treten auf.

Was die Dauer der menschlichen Trypanosomiasis betrifft, so verläuft sie fast stets chronisch und dauert meist länger als ein Jahr, oft zwei und mehr. Es sind aber bei Europäern auch schon rascher (in wenigen Monaten) tödlich endende Fälle gesehen worden.

Der Parasitenbefund im Verlaufe der Erkrankung ist nicht immer konstant. Im Frühstadium gelingt der Nachweis fast stets in dem durch Punktion gewonnenen Drüsensaft; eine Methode, die zuerst von Greig & Gray empfohlen worden ist (Tafel I, Fig. 29).

Im peripheren Blut sind die Trypanosomen meist sehr spärlich vorhanden und treten nur während der jeweiligen Fieberattacke zahlreicher auf. Ihr Nachweis gelingt jedoch bei einiger Uebung und Sorgfalt meist auch aus dem Blut bei Anwendung der von der deutschen Schlafkrankheitskommission besonders empfohlenen Methode des dicken Tropfens, eventuell auch durch Verimpfung auf empfängliche Tiere (Tafel I, Fig. 30).

Im späteren Stadium kann man meist die Trypanosomen durch Punktion in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisen, die zu diesem Zwecke nach der Entnahme zentrifugiert werden kann (Tafel I, Fig. 31).

Pathologische Anatomie (Tafel II).

Bei der Betrachtung der Obduktionsbefunde ist zu beobachten, daß ein großer Teil der Patienten, die im Endstadium ja in ihrer Kachexie ganz darniederliegen und Mischinfektionen mit Eitererregern leicht ausgesetzt sind, an einer solchen Mischinfektion zugrunde geht.

Daß das Endstadium der Erkrankung in den meisten Fällen eine Mischinfektion ist, ist zweifellos nachgewiesen. Nur in acht Fällen unter vielen sahen DUTTON & TODD und CHRISTY keine Sekundärinfektion; auch BRUCE & NABARRO sahen bei 10 von 20 Autopsien Sekundärinfektion, in 3 davon eitrige Meningitis. Bei 22 Autopsien in Leopoldville waren außer 4 eitrigen Meningitiden noch Fälle von Pleuritis, Pneumonie, Lungengangrän, Dysenterie, Tuberkulose, im ganzen 13 Fälle mit Komplikationen.

Früher sind zahlreiche Bakterien in Zusammenhang mit der Erkrankung gebracht worden. Die portugiesische Kommission (BETTENCOURT, KOPKE, REZENDE und MENDES) fand in 52 bakteriologisch untersuchten Fällen 50mal einen Diplostreptococcus, den sie als „Hypnococcus" für den Erreger hielt; einmal Pneumokokken und einmal Staphylococcus pyogenes aureus. CASTELLANI fand häufig einen Streptococcus, der vom BETTENCOURTschen verschieden war, BRODEN einmal einen Bacillus, auch DUTTON & TODD und CHRISTY sahen in 4 Fällen bei eitriger Meningitis einen in kurzen Ketten angeordneten Diplococcus, ebenso GREIG & GRAY in zahlreichen Fällen; bei einem in Hamburg beobachteten Europäer, der gleichfalls einer purulenten Meningitis erlag, fand sich der Staphylococcus pyogenes aureus. Außer diesen Befunden in der Cerebrospinalflüssigkeit fand MARCHOUX noch den Diplococcus Fränkel im Pericardialexsudat, CAGIGAL & LEPIERRE einen Bacillus im Blute, den sie für den Erreger hielten.

Früher bereits herrschte eine ganze Reihe von verschiedenen Ansichten betreffs der Aetiologie:

LE DANTEC hielt Anguillula, FERGUSON Ankylostomum und MANSON Filaria perstans für den Erreger, während PEREIRA DO NASCIMENTO & ZIEMANN glaubten, daß es sich um eine Intoxikation durch den Genuß rohen Manioks handle.

Die ätiologische Bedeutung der Trypanosomen ist jetzt außer allem Zweifel.

Von den pathologischen Veränderungen sind bei der Sektion wesentlich die Schwellungen von Milz, Lymphdrüsen und eventuell Leber konstant. Das Herzfleisch ist fahl.

Kleinere Hämorrhagien der Magenschleimhaut sollen sehr häufig gefunden werden, auch auf der Oberfläche der Lunge sind sie beschrieben.

Das Typische bei der Obduktion von Schlafkranken ist der Befund am Zentralnervensystem.

Hier liegen auch genaue Untersuchungen von angesehenen Spezialisten vor, so von MOTT & SPIELMAYER; letzterer hat der Erforschung dieser Verhältnisse ein besonderes Buch gewidmet. Ihm folge ich auch hauptsächlich im folgenden:

Darnach stehen „im Mittelpunkt des anatomischen Gesamtbildes der Schlafkrankheit die allgemein über den Organismus ausgedehnten entzündlichen Veränderungen. Der pathologisch-anatomische Prozeß, der der Erkrankung zugrunde liegt, bewirkt diffuse nichteitrige Infiltrationen in allen Körperorganen, Einlagerungen von Plasmazellen und lymphocytären Elementen. Diese Entzündungsvorgänge sind erheblich akzentuiert im Zentralnervensystem, und zwar speziell im Gehirn und an seinen Häuten, ferner in den Lymphdrüsen, der Milz und dem Herzmuskel. Die Infiltrationen treten in den Lymphwegen

in mehr oder weniger dichten Zügen auf; im Stroma der Organe liegen die Infiltratzellen in kleinen Gruppen angeordnet oder einzeln; einzeln liegende Zellen finden sich regelmäßig auch im Parenchym der Organe."

Als Infiltratzellen fand SPIELMEYER in erster Linie Plasmazellen, ferner aber, besonders da, wo massige Infiltrationen auftraten, z. B. in Meningen, tiefen Rindengefäßen, Lymphdrüsen, auch Lymphocyten, die dann sogar überwogen; auch Mastzellen kommen vereinzelt vor.

In den Lymphdrüsen, an den zentralen Gefäßen und Meningen kommt es bei der Rückbildung der Infiltrate zur Neubildung von Bindegewebe, daher z. B. die Verdickung von Pia und Adventitia.

Besonders charakteristisch sind die Zellinfiltrationen, die den Gefäßen der Hirnrinde folgend sich bis in die tiefsten Schichten als Zellmäntel um die Gefäße im Schnitte erkennen lassen. Auf sie hat zuerst MOTT als Charakteristikum für die Schlafkrankheit aufmerksam gemacht.

Das Parenchym des Zentralnervensystems wird nach den bisherigen Befunden nur sekundär ergriffen, seine Veränderungen sind — nach MOTT & SPIELMEYER — die Folgen und Begleiterscheinungen der entzündlichen Vorgänge.

Diese sekundären Veränderungen sind auch absolut nicht charakteristisch und nicht eindeutig in ihrem Vorkommen; es sind beobachtet: Degenerationen an den Zellen des Kleinhirns, Veränderungen an der Hirnrinde und Veränderungen der Tangentialfasern, Degenerationen der Nervenfasern des Rückenmarks.

Wie klinisch, so kann auch pathologisch-anatomisch ein der progressiven Paralyse ähnliches Bild entstehen. Aber die Genese der Bilder ist genau umgekehrt: Die primären und charakteristischen Veränderungen bei menschlicher Trypanosomiasis sind die interstitiellen entzündlichen Vorgänge, die parenchymatöse Veränderungen im Gefolge haben können, während das Parenchym des Zentralnervensystems bei Paralyse primär degeneriert (siehe Tafel II).

Morphologie des Trypanosoma gambiense (Tafel I, Fig. 21—28).

Die Beobachtungen beim klinischen Verlaufe des Trypanosomenfiebers und der Schlafkrankheit ließen seinerzeit schon vermuten, daß die dabei gefundenen Trypanosomen identisch seien. Dies hat sich bestätigt, da es nicht möglich war, morphologische Unterschiede und solche im Tierversuche zwischen den am Kongo und in Uganda gefundenen Trypanosomen zu finden; daher kamen THOMAS & LINTON schon zu dem Schlusse: „Die in der Cerebrospinalflüssigkeit von Schlafkranken Ugandas und des Kongofreistaates und im Blute von Trypanosomenfieberkranken Ugandas und des Kongostaates gefundenen Trypanosomen sind absolut gleich in bezug auf Verhalten im Tierkörper und ihre Morphologie. Der spezifische Name Trypanosoma gambiense (DUTTON) muß daher für die Trypanosomen dieser Herkunft künftig gebraucht werden." Neuerdings behauptete zwar CASTELLANI wieder die eventuelle Verschiedenheit beider, aber ohne experimentelle Berechtigung.

Bei morphologischer Betrachtung des Trypanosoma gambiense ist zu beachten, daß es sich in der Cerebrospinalflüssigkeit sehr

schlecht färbt, und daß für morphologische Details daher besser Blutpräparate herangezogen werden.

Trypanosoma gambiense ist im menschlichen Blute 16—30 μ lang, 1,5—2 μ breit. Die Geißel ist meist gut ausgebildet, die undulierende Membran ziemlich schmal. Der Kern, längsoval, liegt ungefähr in der Mitte, der Blepharoplast ist gut sichtbar. Das Hinterende ist bald abgerundet, bald aber sehr spitz ausgezogen, dies spricht für eine starke Kontraktilität dieses Endes. Nahe dem Hinterende findet sich oft in Blut- und Cerebrospinalflüssigkeit eine deutliche Vakuole. Castellani glaubte nach ihrer Lage auf Verschiedenheiten zwischen Trypanosoma ugandense und gambiense schließen zu können; häufig findet sich diese Vakuole nicht und es scheint, daß es sich um Kunstprodukte beim Ausstreichen handelt; dies wäre ja durch die offenbar sehr starke Kontraktilität sehr wohl erklärlich. Granula, bald fein, bald grobkörnig, sind bei Trypanosoma gambiense oft um den Kern gelagert. — In gefärbten Präparaten zeigen sich bei Trypanosoma gambiense ferner öfters Unterschiede, die als Geschlechtsdifferenzen aufgefaßt werden können. Es finden sich aber noch andere Formverschiedenheiten bei infizierten Tieren, und zwar zeigen solche, besonders Affen und Ratten, erstens lange schmale Formen, durchaus denen im Menschen gleichend, zweitens kurze dicke Formen mit kurzer Geißel, stark ausgebildeter undulierender Membran und zahlreichen dunklen, schwärzlichen Granulis. Oefters sind beim gleichen Tier zu einzelnen Zeiten die langen, dann wieder die kurzen, meist stark granulierten Formen zu finden, besonders kurz vor dem Tode schienen uns letztere oft vorzukommen. Die Bedeutung dieser Formverschiedenheiten ist noch nicht klar.

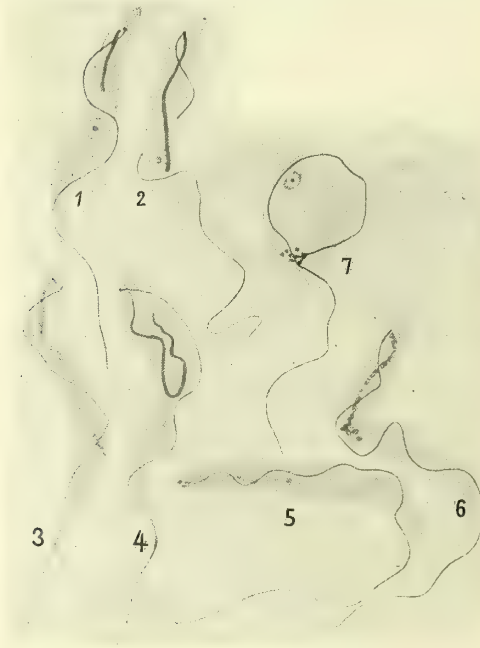


Fig. 14. Trypanosoma gambiense. (Breinls Modifikation der Heidenhainschen Färbung, 1—4 Verschiedene Stadien der „black line“ (Axialfaden). 5 u. 6 Degeneration der „black line“. 7 Sog. Involutionsform. Nach Salvin-Moore & Anton Breinl.

Castellani hatte auch amöboide Formen beschrieben. Solche werden jetzt fast allgemein als Involutionsformen aufgefaßt. Sie gewinnen aber Bedeutung, seitdem Salvin-Moore & Anton Breinl bei Tr. gambiense und anderen Arten bestimmte Entwickelungszyklen im Warmblüter gefunden haben wollen. Sie fanden in Ratten, die mit Tr. gambiense infiziert waren, zur Zeit wenn die Trypanosomen spärlich wurden, eine Vakuolenbildung in der Nähe des Kerns nach

Zerfall einer auf der Höhe der Infektion deutlichen „black line“ (Axialfäden [s. vorne]) (Fig. 14). Dann kam es zum Verlust des Geißelapparates und des großen Zellleibes und nur der Kern und die umgebende Zone blieben als cystenartiges Gebilde zurück. Diese „latent bodies“ fanden sich zur Zeit des Fehlens von Trypanosomen im peripheren Blute, in Lunge, Milz und Knochenmark. Später kommt es zur Bildung eines Blepharoplasten und einer neuen Geißel an den Cysten, es entstehen junge Trypanosomen und das Blut wird von diesen wieder überschwemmt, bis der Zyklus von neuem beginnt. Auf der Höhe der Blutinfektion finden sich auch Formen mit Axialfäden besonders deutlich.

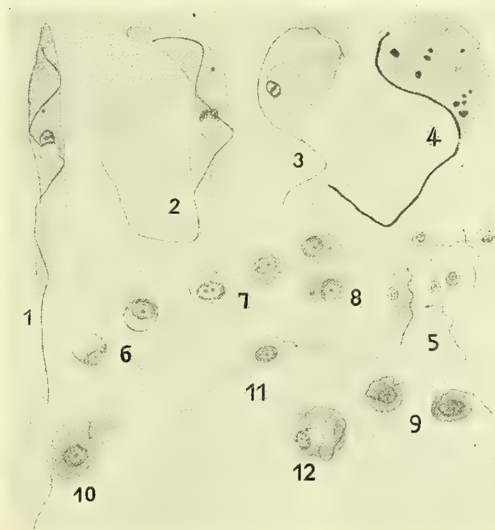


Fig. 15. Trypanosoma gambiense. 1 u. 2 Veränderungen am Kern und Vakuolenbildung bei Trypanosoma im Blute in der Periode der Abnahme der Parasiten. 3 u. 4 Dasselbe aus der Lunge. 5 Schema der Bildung der „latent bodies“. 6 Latent bodies. 7 Latent bodies mit Teilung des intranukleären Centrosoms. 8 Latent bodies in weiter vorgeschrittener Kernteilung. 9 Latent bodies mit Geißelbildung aus dem intranukleären Centrosom. 10 u. 11 Entstehung junger Trypanosomen aus latent bodies. 12 Latent bodies aus der Milz einer mit Trypanosoma brucei infizierten Ratte. Nach Salvin-Moore & Anton Breinl.

Die Fig. 15 erklärt das Gesagte wohl zur Genüge. Die Richtigkeit der Beobachtung bedarf noch der Bestätigung.

Vianna hat auch kleine cystenartige Formen, ähnlich den Schizotrypanum-Cysten, bei Ratten beobachtet (Brazil Medico, 15. Febr. 1911).

In vitro bietet das Verhalten von Tr. gambiense keine Besonderheiten. Kultur ist noch nicht gelungen.

Tierversuche mit Trypanosoma gambiense

sind von einer Reihe von Forschern angestellt worden und ergaben, daß Trypanosoma gambiense für viele Tiere infektiös ist; dabei fand sich aber, daß große Schwankungen in bezug auf Dauer und Verlauf der Infektion bestehen, daß ferner Virulenzunterschiede selbst desselben Stammes bei den einzelnen Tieren eintreten, ohne daß eine Ursache dafür bis jetzt sicher gefunden ist. Tiere, die monatelang kaum Krankheitssymptome und nur spärlich Parasiten zeigen, können plötzlich schwer erkranken und rasch sterben.

Affen: Am besten ließen sich Makaken infizieren, und zwar gelang dies Thomas & Linton, Bruce, Nabarro & Greig, Brumpt & Wurtz, Laveran & Mesnil und uns selbst. Die Dauer der Krankheit schwankt sehr. Von den beiden Tieren Bruces, Nabarros &

GREIGS starb eins nach $3^1/_2$, eins nach 4 Monaten. Die Tiere THOMAS & LINTONS starben schon nach 2—3 Wochen. LAVERAN & MESNIL sahen eine Dauer von 33, 50, 63 Tagen, BENTMANN & GÜNTHER von 63—211 Tagen.

Einige Male haben niedere Affen (auch bei uns) Symptome von Schlafsucht und Lähmungen gezeigt.

Bei weißen Ratten ist der Verlauf schwankend, meist aber dauert die Infektion mehrere Wochen bis Monate, im Mittel 4 Monate. Eine ganze Anzahl der Tiere zeigt nur eine Abortivinfektion, die Trypanosomen verschwinden dann ganz; gegen eine zweite Infektion sind die Tiere dann aber nicht geschützt, sondern können ihr rasch erliegen. Der Parasitenbefund ist meist spärlich, bei einzelnen Tieren erscheinen dann jedoch ganz plötzlich die Trypanosomen in großer Menge im peripheren Blute, und zwar sind es dann oft die oben beschriebenen kurzen granulierten Formen; sie bleiben dann auch bis zum Tode zahlreich. In einem Falle konnten wir 6 Monate lang keine Trypanosomen nachweisen, bis sie plötzlich zahlreich erschienen und bis nach dem einen weiteren Monat später erfolgenden Tode reichlich blieben. Häufig finden sich Stadien der Phagocytose im Blute.

Ein seit Jahren bei uns auf Ratten fortgezüchteter Stamm von aus Uganda stammender Erkrankung tötet Ratten in 3 Wochen.

Die Ratten zeigen oft kolossale Milztumoren; PLIMMER & BRADFORD haben auch Lähmungen der hinteren Extremitäten beobachtet.

Bei Mäusen verläuft die Krankheit ungefähr ebenso chronisch; bei einer größeren Zahl mißlingt dabei oft die Infektion. Bei Mäusen fanden auch LAVERAN & MESNIL, was wir oben betonten, daß die Virulenz „aus unbekannten Ursachen“ sehr stark werden kann.

Ein Stamm aus Kamerun, seit Jahren in Mäusen bei uns fortgezüchtet, tötet sie in 6—8 Wochen. BECK verfügt über einen in 8—10 Tagen tötenden.

Bei Kaninchen und Meerschweinchen ist nach DUTTON & TODD, BRUMPT & WURTZ, THOMAS & LINTON und unseren Erfahrungen die Infektion gleichfalls sehr chronisch und nicht immer erfolgreich. Der Parasitenbefund ist meist spärlich im peripheren Blute. Dagegen finden sich im Knochenmarke die Parasiten oft in enormer Menge (mehr als 20 im Gesichtsfelde), wie zuerst BENTMANN & GÜNTHER beschrieben. Kaninchen zeigen oft Veränderungen, ähnlich denen bei Dourine.

Hunde starben bei THOMAS & LINTON nach 5—6 Wochen, bei BRUMPT & WURTZ nach 66 Tagen nach unregelmäßigem Fieber, Bei Pferden, Ziegen, Schweinen, Rindern und Schafen sind nur leichte Infektionen mit Heilung beobachtet. Wildschweine und vier junge Krokodile konnten BRUCE und seine Mitarbeiter nicht infizieren.

Das Trypanosoma gambiense zeigt sich demnach bei künstlicher Ueberimpfung auch für eine Reihe anderer Säugetiere, als für den Menschen infektiös. Im Verlaufe der Infektion ist der auffälligste Unterschied gegenüber Trypanosoma brucei und evansi die lange Dauer und die schwankende Virulenz. Es ist naheliegend, hier einen Vergleich mit der langen latenten Periode beim Menschen bis zum Ausbruch deutlicher Krankheitssymptome zu ziehen.

Vorkommen von Tr. gambiense bei Tieren.

In der Hauptsache gilt es als sicher, daß der Mensch der eigentliche warmblütige Wirt des Tr. gambiense ist. Es lag natürlich nahe, in verseuchten Gebieten auch bei anderen Tieren danach zu suchen. Ueber einen positiven Befund bei Hunden haben Gray & Tulloch aus Uganda berichtet, sie schlossen aus der morphologischen und experimentellen Untersuchung, daß es sich um Tr. gambiense gehandelt hat. Koch führt an, daß auf den Sese-Inseln, auf denen ein großer Schlafkrankheitsherd war, die Hunde ausgestorben seien.

Bruce, Hamerton, Bateman & Mackie fanden bei einem Rind für Tr. gambiense gehaltene Trypanosomen. Die Suche der deutschen Forscher nach Tierinfektion mit Tr. gambiense war in der Hauptsache ergebnislos*).

Die natürliche Uebertragung des Trypanosoma gambiense (Tafel III, Fig. 1—7).

Daß es sich bei der Schlafkrankheit um eine infektiöse Seuche handeln müsse, wurde schon früh erkannt, und nachdem als Erreger Trypanosomen nachgewiesen waren, untersuchte man die Stechfliegen der betreffenden Gegend. Dutton & Todd fanden in Gambia besonders verbreitet Glossina palpalis. Diese Fliege ist in Aequatorialafrika überaus häufig, besonders in den Flußtälern. Bald zeigte es sich, daß 1. überall da, wo Trypanosomenfieber und Schlafkrankheit herrschten, auch Glossina palpalis sich fand und 2. daß verschleppte Fälle der Seuche nur dort zu weiterer Ausbreitung Anlaß gaben, wo gleichfalls diese Stechfliege nachgewiesen werden konnte. „Das Verbreitungsgebiet der Schlafkrankheit deckt sich mit dem der Glossina palpalis“ (Bruce, Nabarro und Greig). Den fehlenden Beweis der Uebertragung glaubten denn auch Bruce, Nabarro und Greig zu erbringen. 1. In Uganda, in verseuchtem Gebiete, einem Affen angesetzte Glossinae palpales infizierten denselben mit Trypanosoma gambiense. 2. Glossinae palpales, die an schlafkranken Negern gesogen hatten, wurden Affen angesetzt, die nach ca. 2 Monaten Trypanosomen im Blute zeigten. Das Experiment fiel noch positiv aus, wenn die Fliegen 24—48 Stunden vorher gesogen hatten. (Vorherige Infektion der Fliegen wahrscheinlich?) Dutton & Todd gelang der Versuch nicht.

Es gelang dann Gray & Tulloch, eine Vermehrung von Trypanosomen im Verdauungskanale der Glossina palpalis nachzuweisen, und zwar in der Zeit von 24—288 Stunden nach dem Saugen von infiziertem Blut. Nach Intervallen von je 48 Stunden ließ man dann die Fliegen normales Blut während der Versuchsdauer saugen. Die beobachteten Formen schwankten zwischen 20 und 100 μ Länge. Charakteristisch für die Trypanosomen im Verdauungstrakt der Fliegen war die Lage

*) Ziemann sah 1900 nur im lebenden Präparat eines Chimpansen vom Congo Trypanosomen, von denen er neuerdings angibt, daß sie „morphologisch dem Tr. gambiense glichen oder sehr nahe verwandt waren“. Seine frühere Beschreibung (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 6, 1902, S. 362) lautete: „Bei einem zweiten Chimpansen waren äußerst spärliche Trypanosomen im Blute zu entdecken, die der Abbildung F von Tr. lewisi auf S. 61 Doflein „Protozoen“ entsprachen (bei 1000-maliger Vergr.). nur daß die Geißel bloß $^1/_4$ so lang war. Die undulierende Membran war sehr deutlich zu sehen.“

des Blepharoplast: Der Blepharoplast lag meist in der Nähe des Hauptkerns, bald neben ihm, bald — und zwar am häufigsten — etwas von ihm entfernt nach dem vorderen Ende zu. Vom Blepharoplast ging dann die Geißel aus; die undulierende Membran fehlte noch. Es wurden auch Rosetten von mit den Hinterenden vereinigten Flagellaten gesehen; ferner noch ovale Formen.

Eine Infektion von Affen mit den Trypanosomen aus der Fliege gelang GRAY & TULLOCH nicht, weder bei Injektion des Materials, noch durch den Stich einer Fliege 144 Stunden nach dem Saugen.

Die Befunde dieser Autoren und ähnliche von KOCH bei Tr. brucei wurden bald — s. bei Tr. brucei — bezweifelt und die beobachteten Formen größtenteils als Trypanosomen, die mit Tr. gambiense nichts gemein hätten, aufgefaßt und Tr. grayi und tullochi benannt. NOCHT und Verf. sprachen dagegen schon in der ersten Auflage dieses Handbuches die Ueberzeugung aus, daß es sich um Entwickelungsstadien und den Beweis einer sexuellen Vermehrung in den Glossinen handle.

Durch Serienversuche, wie bei Tr. brucei, haben KLEINE & TAUTE inzwischen die Frage der Uebertragung von Tr. gambiense gelöst.

Die Autoren experimentierten auch hier mit gezüchteten Glossinen. In einer ersten Serie wurden die Fliegen zunächst 4 Tage lang an infizierten Affen gefüttert, dann 2—4 Tage jeweils an einem anderen frischen Affen. 20 Tage nach der ersten Fütterung am kranken Tier wurden die Fliegen infektiös. In zwei großen Serien fanden sich schon früher einige infektiöse.

Später wurden die Fliegen in kleine Portionen geteilt, zuletzt einzeln angesetzt und mikroskopisch untersucht, wobei sich stets ergab, daß die infektiösen Fliegen auch Flagellaten beherbergten.

Der Prozentsatz der infektiös gewordenen Fliegen war 5 Proz. und die Autoren glauben, daß in der Natur (wegen der Verluste bei den Experimenten) der doppelte Prozentsatz anzunehmen ist. Die Fliegen blieben für längere Zeit (vielleicht für dauernd) infektiös.

BRUCE und seine Mitarbeiter konnten alsbald KLEINE & TAUTES Experimente bestätigen. Bei Versuchen mit gefangenen und dann zuerst an infektiösen Tieren gefütterten Fliegen erhielten sie schon positive Resultate; wobei einmal eine Fliege noch nach 75 Tagen infektiös war. Mit aus Puppen gezüchteten Fliegen erhielten sie Infektionen nach einer Entwickelungszeit von 27—53, im Mittel 36 Tagen; also einer etwas längeren Periode, als bei KLEINE & TAUTE. Diese glauben, daß äußere Verhältnisse (Klima etc.) dabei eine Rolle spielen. Auch BRUCE und seine Mitarbeiter erhielten bei 5 Proz. der Fliegen Infektion. Es gelang ihnen auch, mit den Flagellaten aus den verschiedenen Darmabschnitten durch Injektion Infektionen zu erhalten.

Die mikroskopischen Untersuchungen KLEINES & TAUTES boten weitere Aufklärungen:

Sie fanden bei ihren Fliegen, sobald sie sie erst dann töteten, wenn sie infektiös geworden waren, aber ohne daß sie Gelegenheit hatten, seit der ersten Mahlzeit infektiöses Blut zu saugen, fertig ausgebildete Trypanosomen vom Typus des Tr. gambiense, und zwar im Darm und einige Mal im Rüsselsekret. „Sie müssen, da die Fliegen wochenlang kein trypanosomenhaltiges

Blut aufgenommen hatten, das Ende der Entwickelung darstellen, wie sie den Anfang bildeten. Ihr Zusammenhang mit Ruhestadien ist sicher.“

Unter den übrigen gesehenen Formen wurden unterschieden:

1. Weibliche Formen (analog der Auffassung R. Kochs): große breite Formen, deren reiches Plasma sich nach Giemsa blau färbt. Reichliche Granulationen finden sich im Plasma. Der Kern ist rund oder oval, sein Chromatin aufgelockert, oft mit acht rosettenartig angeordneten Chromosomen. Der Blepharoplast liegt fast stets hinter dem Kern, ist oval und ziemlich klein. Die freie Geißel ist meist kurz; geißellose Stadien kommen vor.

Die Formen fanden sich besonders im Vorder- und Mitteldarm (s. Schema des Glossinenbaues Fig. 5).

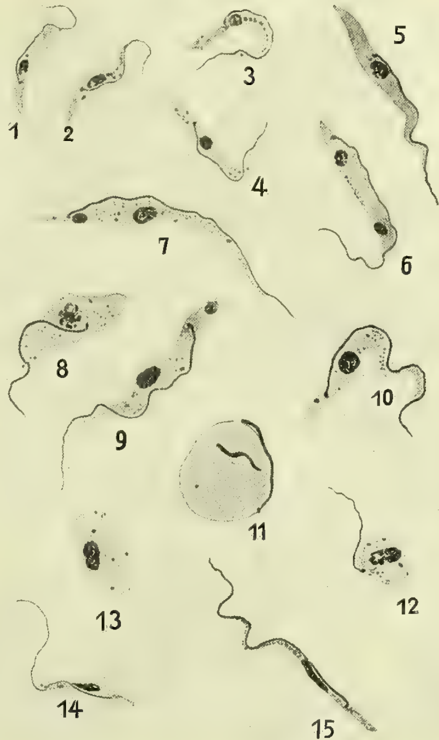


Fig. 16. Entwickelung von Trypanosoma gambiense in Glossina palpalis. 1—4 Trypanosomen aus dem Darm einer noch nicht infektiösen Fliege. 5 10 ♀ Trypanosomen aus dem Darm. 11 Ruhestadium aus dem Darm. 12 Amöboide Form mit Geißel aus dem Darm. 13 ♀ geißelloses Trypanosom aus dem Darm. 14 u. 15 Trypanosomen aus dem Darm (Uebergangsformen zu ♂ Trypanosomen). Nach F. K. Kleine & Taute.

2. Männliche Formen. „Ganz dünne, schlanke Flagellaten, deren Plasma sehr zart ist, in der Regel keine besondere Struktur erkennen läßt und bei Romanowskyfärbung einen hellen rötlichen Farbenton annimmt.“ Der Kern ist meist lang und stabförmig und liegt meist dem Hinterende ziemlich nahe; ebenso der Blepharoplast; wo sich letzterer deutlich vom Hauptkern abhebt, liegt er in der Regel vor diesem. Die Formen schwanken sehr in ihrer Größe und die Autoren glauben, daß durch fortgesetzte Teilungen zuletzt kleine, als Mikrogameten fungierende Formen entstehen.

Bei den infizierten Fliegen sind die männlichen Formen spärlich; sie fanden sich besonders im Vorder- und Mitteldarm, vereinzelt im Proventrikel und einmal im Rüssel.

3. Vorstufen zu den Endstadien: Ziemlich große schlanke Formen mit blauem Protoplasma, die aber dem Bau nach vollständige Trypanosomen darstellen; es sind dies die früher als Trypanosoma tullochii bezeichneten Formen.

4. Sonstige Entwickelungsformen. Uebergangsformen zum weiblichen und männlichen Typus, Ruhestadien und amöboide Formen wurden gesehen. Es wurden besonders im Proventrikel ganze



Fig. 17. Entwickelung von Trypanosoma gambiense in Glossina palpalis. 1—5 ♂ Trypanosomen aus dem Darm. Nach F. K. Kleine & Taute.



Fig. 18. Entwickelung von Trypanosoma gambiense in Glossina palpalis. 1—3 Trypanosomenformen aus dem Rüssel (Tr. tullochii). 4—7 Ruhestadien aus dem Darm (Uebergang zum typischen Tr. gambiense). 8 u. 9 Trypanosomen aus dem Rüssel. 10 Trypanosoma aus dem Darm. Nach F. K. Kleine & Taute.

Konvolute unentwirrbarer, ineinander zerfließender unfertiger Trypanosomen mit mächtigen Chromatineinlagerungen gefunden; auch im Mitteldarm fanden sich ganze Plaques von kaum zählbaren Trypanosomen, wie sie STUHLMANN schon beschrieben hat.

Dauercysten wurden nicht gefunden.

In den Speicheldrüsen wurden nur zweimal unter 12 Untersuchungen Ruheformen gefunden.

Betreffs des sogenannten Trypanosma grayi wurde von KLEINE & TAUTE festgestellt, daß es die Entwickelungsform von Kaltblütertrypanosomen (Krokodil) ist. Die männlichen Formen sind ganz dünn mit sehr langer Geißel, die Weibchen sind breiter. Bei beiden liegt der Blepharoplast stets vor dem Hauptkern, bei den Weibchen ist er zudem größer und stäbchenförmig im Gegensatz zu dem von Tr. gambiense.

In einer ausführlichen Studie berichteten neuerdings BRUCE und seine Mitarbeiter über ihre mikroskopischen Befunde bei infizierten Glossinen.

Sie bilden eine Reihe von Formen ab, die den von KLEINE & TAUTE beschriebenen gleichen. Bemerkenswert ist aber, daß die Männchen nur ausnahmsweise bei ihren Versuchen den Blepharoplast vor dem Kern hatten. — Eine Entwickelung in der Proboscis, wie bei anderen Arten, konnten sie nicht feststellen. Sie fanden, daß wenige Tage nach der Infektion bei den meisten Fliegen keine Trypanosomen mehr festzustellen sind und nur bei einem kleinen Prozentsatz eine neue Entwickelung dann einsetzt. Die Fliegen waren erst nach ca. 28 Tagen wieder infektiös; eine Fliege konnte dann noch nach 96 Tagen übertragen. Zur Zeit, wo die Fliegen wieder infektiös wurden, fanden sich Trypanosomen in den Speicheldrüsen (in denen sie früher Involutionsformen gesehen hatten); nur Fliegen, in denen dort Flagellaten nachgewiesen werden konnten, konnten übertragen. Die gesehenen Formen entsprachen im Bau vollständig dem Tr. gambiense, und zwar breiten kurzen Formen.

Aus diesen Befunden ginge hervor, daß auch die Trypanosomen, wie andere Parasiten, wahrscheinlich vom Darm durch die freie Leibeshöhle auswanderten und dann in die Speicheldrüsen gelangten. Die nächste Zeit dürfte diese Vorgänge wohl völlig aufklären.

Versuche, durch Glossina morsitans Tr. gambiense zu übertragen, gelangen KLEINE & TAUTE zunächst am Viktoriasee nicht, obwohl es zur Bildung von Geschlechtsformen kam.

Später wiederholte TAUTE seine Serienversuche am Tanganjikasee, und jetzt gelang es ihm auch, mit Glossina morsitans das Trypanosoma brucei zu übertragen; von 670 Fliegen wurden 10 infektiös. Der Ausgang dieses Versuches gewinnt erhöhte Bedeutung durch die Beobachtung bei Tr. rhodesiense.

Auch die Frage, ob andere Tiere durch den Stich der Glossina infiziert werden und somit wieder als Infektionsquelle dienen könnten, wurde untersucht. Dabei fanden BRUCE und seine Mitarbeiter, daß die Infektion von Rindern und Antilopen durch Glossina palpalis möglich ist und ebenso wieder deren Reinfektion. FRASER & DUKE zeigten, daß die von diesen Autoren durch Fliegen infizierten Antilopen noch nach langer Zeit für Fliegen infektiös waren. Dieser Befund ist natürlich von höchster epidemiologischer Bedeutung.

Dagegen fanden KLEINE & FISCHER, daß mit Tr. gambiense infizierte Glossinen diese auf Ziegen und Schafe nur sehr schwer übertrugen, obwohl die Parasiten von vornherein mit dieser Blutart ernährt waren, also daran gewöhnt sein mußten. Es gelang nur in 4 von 24 Versuchen. Von 14 Versuchen dagegen, bei denen infizierten Fliegen jedesmal 2 Tage lang — also zwischen der Ziegen- und Schafblutnahrung — Gelegenheit geboten war, das Tr. gambiense auf Affen zu übertragen, glückte es 13mal, obwohl die Parasiten in den Fliegen von Anfang an mit Ziegenblut ernährt, aber nicht an Affenblut gewöhnt waren.

KLEINE & FISCHER glauben darnach, daß „das eigentliche Reservoir der Seuche wohl in überwiegender Wichtigkeit der Mensch bilde".

Eine mechanische Uebertragung von Tr. gambiense ist gleichfalls möglich, und zwar

1) durch Glossina palpalis. Versuche von BRUCE und seinen Mitarbeitern beweisen, daß sie unter günstigen Bedingungen der unterbrochenen Fütterung stattfinden kann;

2) durch die Haut und Schleimhaut. Tierversuche bewiesen, daß dieser Modus möglich ist, wenn auch wohl besonders günstige Bedingungen vorhanden sein müssen. Besonders die Uebertragung per vaginam, die MARTIN & RINGENBACH bei Meerschweinchen gelang, ist praktisch wichtig. Es hat nämlich KUDICKE eine ganze Reihe von Infektionen an einem glossinenfreien Orte bei Frauen festgestellt, bei denen Geschlechtsverkehr mit schlafkranken Männern stattgefunden hatte. Es erscheint fast als ganz sicher, daß in diesen Fällen rein mechanisch dabei die Uebertragung — ähnlich wie bei der Dourine — stattfand.

Eine Uebertragung durch andere Insekten — zum Teil mechanisch — ist vielfach vermutet worden. Sie dürfte in praxi wohl nur ausnahmsweise in Betracht kommen. FÜLLEBORN und Verf. konnten z. B. zeigen, daß Stegomyia calopus nur bei unterbrochener Fütterung Trypanosomen übertragen kann.

Der gewöhnliche Weg der Infektion mit Tr. gambiense ist also der durch Glossina palpalis nach vollendeter geschlechtlicher Entwickelung. Die einmal infektiös gewordene Glossina bleibt es dabei wahrscheinlich für ihr ganzes Leben.

Trypanosoma rhodesiense (STEPHENS & FANTHAM).

Vor einiger Zeit wurde aus N. Rhodesien eine Reihe von menschlichen Trypanosomenfällen gemeldet, bei denen der Ort der Infektion sich nicht sicher nachweisen ließ, bei denen aber größtenteils ein Verweilen in Gegenden, in denen Glossina palpalis vorkommt, ausgeschlossen war.

Da in den betreffenden Gegenden aber Glossina morsitans und brevipalpis (nec fusca) zum Teil häufig ist (KINGHORN & MONTGOMERY), erschien es als sehr wahrscheinlich, daß es sich hier um andere Glossinen als Ueberträger handeln muß.

Noch interessanter gestaltete sich die Beobachtung, als sich bei Experimenten mit dem Rhodesiatrypanosom zeigte, daß es in den Versuchstieren morphologische Besonderheiten aufwies.

Stephens & Fantham fanden nämlich bei Ratten einige Tage nach der Infektion Formen, bei denen der Kern nach dem Hinterende gerückt war, wobei letzteres oft abgestumpft, die Formen selbst breit und plump erschienen. Manchmal rückte sogar der Kern hinter den Blepharoplasten. Bei den Ratten, die in ca. 14 Tagen

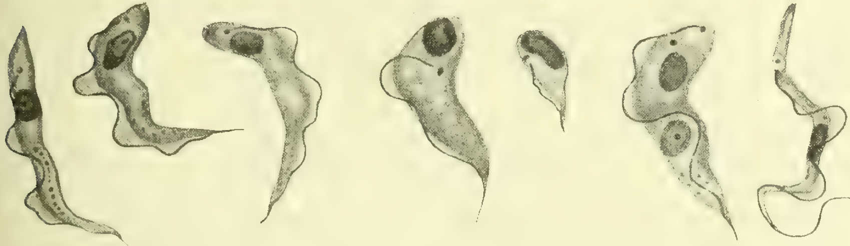


Fig. 19. Verschiedene Formen von Trypanosoma rhodesiense. (Nach Stephens & Fantham.)

starben, fanden sich dann stets in wechselnder Menge solche Formen. Diese Stadien wurden später auch bei Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden, Mäusen, Pferden und Eseln gefunden.

Tierversuche mit diesem Stamm hat zuerst Warrington-Yorke angestellt, wobei die obengenannten Tiere infiziert werden konnten. Der Verlauf war meist chronisch, bei einzelnen Tieren aber, z. B. Affen (9—14 Tage), verlief die Infektion rascher, wie sonst bei Tr. gambiense.

Fantham sah bei seinen Versuchstieren mit Tr. rhodesiense einen ähnlichen Entwickelungszyklus wie Moore und Anton Breinl früher bei anderen Trypanosomen. Er beobachtete die Bildung der „latent bodies“ und deren Rückwandlung in Trypanosomen auch im frischen Präparat. Diese Art der Entwickelung vergleicht er mit der von Crithidien etc. in Insekten.

Auch andere Autoren (Laveran, Mesnil etc.) konnten die starke Virulenz bestätigen, vor allem auch den akuten Verlauf bei Schafen und Ziegen feststellen. Diese zeigen Fieber, Oedeme und Keratitis und sterben nach im Mittel 44 Tagen, während sie bei Infektion mit Tr. gambiense meist genesen und wenige Symptome zeigen.

Die genannten französischen Autoren und ihre Mitarbeiter versuchten auch die Verschiedenheit von Tr. gambiense durch Immunitätsreaktionen (Kreuzinokulation bei genesenen und therapeutisch geheilten Tieren, Trypanolyse und „Attachement“) klarzulegen. Während sich eine absolut scharfe Trennung nicht ergab, ließen sich immerhin Verschiedenheiten feststellen, die erlauben, die Arten als differente, aber nahe verwandte zu bezeichnen. (Näheres im Sonderkapitel von Schilling.)

Die starke Virulenz des Erregers im Tierversuch scheint auch beim Menschen häufig aufzutreten, das geht aus einem Fall von Stannus & Yorke hervor, der nach scheinbar sechstägiger Inkubation bereits Symptome zeigte und trotz Atoxylbehandlung in $^3/_4$ Jahren starb. Die Aufstellung der neuen Art erscheint daher berechtigt.

Die Uebertragung des Tr. rhodesiense ist inzwischen durch Kinghorn & Yorke geklärt worden, die mit gezüchteter

Glossina morsitans den Erreger auf Affen in Serienversuchen übertragen konnten. Bei einer Annahme einer Inkubationszeit von 5 Tagen beim Affen beträgt die Entwickelungsperiode in der Fliege ungefähr 14 Tage. Ca. 5 Proz. der Fliegen wurde infektiös und behielten ihre Infektiosität bei jeder ferneren Mahlzeit für lange Dauer bei.

Wild eingefangene Glossina morsitans aus dem verseuchten Gebiete infizierten in 2 Versuchen Affen mit Trypanosomen, die biologisch und morphologisch (s. oben) die ausgeprägten Charakteristika von Tr. rhodesiense zeigten.

Verschiedene Antilopenarten (8 Tiere) und ein eingeborener Hund waren Wirte von Trypanosomen, die sich im Tierversuch biologisch und morphologisch als Tr. rhodesiense feststellen ließen.

Es ist somit erwiesen, daß Glossina morsitans der Ueberträger dieses menschenpathogenen Trypanosoms ist, das offenbar auch verschiedenes Wild beherbergen kann.

Ganz kürzlich ist auch im Süden von Deutsch-Ostafrika, am Sassawara, einem Nebenfluß des Rowuma, ein Herd von menschlicher Trypanosomiasis entdeckt worden, wo auch Glossina palpalis fehlt.

Wir müssen damit rechnen, daß bald Nachrichten über weitere Ausdehnung dieses zweiten menschlichen Trypanosomas kommen, das wegen seiner Virulenz und der weiten Verbreitung des Ueberträgers eine große Gefahr für das tropische Afrika darstellt.

Literatur.

Adams, Trypanosomiasis and morbus dormitivus. Brit. Med. Journ., **1904**, 16. April, p. 889.

Annet (s. Dutton & Todd).

Baker, Three cases of Trypanosoma in man in Entebbe, Uganda. Ibid., **1903**, 30. Mai, p. 1254.

Beck, Beitr. zur Inf. mit Tryp. gamb. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34, 318, **1910**.

Becker, Aeltester geschichtl. Beleg für die afrikanische Schlafkrankheit. Der Islam, Bd. 1, 197, **1910**.

Bentmann & Günther, Beiträge zur Kenntnis des Tryp. gambiense. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.

Bericht der Expedition zur Erforschung der Schlafkrankheit. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 31, S. 1, **1909**.

Bettencourt, La maladie du sommeil. Rapport présenté au Ministère de la Marine et des Colon. par la Miss. envoyée en Afr. Occid. Portugaise. Lissabon **1903**.

Bevan, Notes on the human trypanosome of N. Rhodesia. Journ. of trop. med. and hyg., Vol. 14, p. 19, **1911**.

Boyce, Ross & Sherrington, The history of the discovery of trypanosomes in man. Lancet, **1903**, 21. Febr., p. 509.

— — — British Medical Association. Section of Tropical Diseases, 30. July 1903. Journ. of Trop. Medicine, **1903**, 15. Aug., p. 258.

Broden, Trypanosomiasis et maladie du sommeil. Bull. de la Soc. d'Etudes coloniales de Belgique, **1904**.

— Un nouveau cas de trypanosomiasis chez l'Européen. Ibid., **1904**.

— Un nouveau cas de trypanosomiasis chez l'Européen. Ibid., **1905**.

Bruce, Hamerton, Batemann & Mackie, Exp. to ascertain if cattle etc. Proc. Roy. Soc., B, Vol. 82, 480, **1910**.

— — The developm. of Tryp. gamb. in Glossina palp. Proc. Roy. Soc., B, Vol. 81, 405, **1909**.

— — Further researches on the developm. of Tryp. gamb. Proc. Roy. Soc., B, Nr. 567, p. 513, **1911**.

— — Reports of the Sleeping Sickness Commission, Nr. 10, **1910**, und Nr. 11, **1911**.

Bruce & Nabarro, Progress report on sleeping sickness in Uganda. Reports of the Sleeping Sickness Commission, **1903**, Nr. 1, p. 11.
Brucf, Nabarro & Greig, Further report on sleeping sickness in Uganda. Ibid., **1903**, Nr. 4, p. 1.
Brumpt, Maladie du sommeil et mouche tsé-tsé. Soc. de Biol., **1903**, p. 839.
— Du rôle des mouches tsé-tsé en pathologie exotique. Ibid., **1903**, p. 1496.
— Maladie du sommeil. Distribution géographique, étiologie, prophylaxe. Arch. de Parasitologie, T. 9, Nr. 2, p. 205.
Brumpt & Wurtz, Maladie du sommeil expérimentale. Soc. d. Biol., T. 1, p. 567, 569, 571, **1904**.
Cagigal & Lepierre, Médecine moderne, 26. Jan. **1898**.
Castellani, Trypanosoma in sleeping sickness. Brit. Med. Journ., **1903**, 23. Mai, Vol. 1, 1218.
— Some observations on the morphology of the trypanosoma found in sleeping sickness. Ibid., **1903**, 20. Juni, Vol. 1, 1431.
— Presence of trypanosoma in sleeping sickness. Rep. of the Sleeping sickness Comm., **1903**, Nr. 1, p. 1.
— Adult forms and development forms of the trypanosoma in sleeping sickness. Rep. of the Sleeping sickness Comm., **1903**, Nr. 2, p. 9.
— Aetiologie der Schlafkrankheit der Neger. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 35, Nr. 1, S. 62, **1904**.
— Paper on Sleeping Sickness. Verlesen in Brit. Med. Assoc. Ceylon Branch. Brit. Med. Journ., **1904**, 9. Juli, Vol. 2, 71.
— Untersuchungen über die Aetiologie der Schlafkrankheit. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1904**, H. 8, S. 382.
— s. Low.
Chatterjee, Notes on a few cases of trypanosomiasis in man. Lancet, **1904**. 3. Dez., Vol. 2, 1564.
Christy, The distribution of sleeping sickness, Filaria perstans etc. in East Equatorial Africa. Rep. of the Sleeping Sickness Comm., **1903**, Nr. 2, p. 3.
— The epidemiology of sleeping sickness in East Equatorial Africa. Ibid., **1903**, Nr. 3, p. 3.
— The cerebro-spinal fluid in sleeping sickness; 104 lumbar punctures. Verhandl. der Brit. Med. Assoc.; Brit. Med. Journ., **1904**, Vol. 2, p. 372 and Lancet, **1904**, 13. Aug., Vol. 2, 464.
— Sleeping sickness (Trypanosomiasis). Brit. Med. Journ., **1904**, Vol. 2, p. 1456.
Christy, Dutton & Todd, Human Trypanosomiasis and its relation to Congo sleeping sickness. Verhandl. der Brit. Med. Assoc.; Brit. Med. Journ., **1904**, Vol. 2, 369 and Lancet, **1904**, Vol. 2, 463.
Currie, s. Taylor.
Daniels, s. Manson.
Dias de Sà, Mais um casode trypanosomiase n'um individue de raç lerança. Porto Medico, **1905**, Nr. 2.
Dutton, Note on a trypanosoma occuring in the blood of man. Brit. Med. Journ., **1902**, 20. Sept., Vol. 2, 881.
Dutton & Todd, First report of the Expedition to Senegambia, **1902**. Trypanosomiasis. Liverpool School of Tropical Medicin, Memoir 11, Liverpool **1903**.
Dutton, Todd & Christy, Human Trypanosomiasis on the Congo. Brit. Med. Journ., **1904**, 23. Jan., Vol. 1, 186.
Fantham, The life-history of Tryp. gamb. and rhodes. etc. Ann. of trop. med. and parasit., Vol. 4, 465, **1911**.
Fantham & Thomson, Enumerative studies on Tryp. gambiense and Tr. rhodesiense etc. Ann. of trop. med. and parasit., Vol. 4, 206, **1911**.
Forde, Some clinical notes an a European patient in whose blood a trypanosoma was observed. Journ. of Trop. Med., **1902**, Sept. 1, p. 261.
— The discovery of the human trypanosoma. Brit. Med. Journ., **1902**, 29. Nov., Vol. 2, 1741.
França, Um caso de trypanosomiasis. Porto Medico, **1905**, Nr. 1.
Gorkom, The spread of sleeping sickness. Janus, **1904**, p. 565.
Gray & Tulloch, The multiplication of Tryp. gamb. in the alimentary canal of Glossina palpalis. Rep. on the Sleeping Sickness Commiss. of the Royal Soc., Nr. 6, London, August **1905**.
— — Contin. report on sleep. sickness in Uganda. Sleep. Sickn. Comm. Rep. Nr. 8, p. 64, **1907**.

Greig & Gray, Note on the lymphatic glands in Sleeping Sickness. Brit. Med. Journ., 1904, 28. Mai, Vol. 1, 1252, und Lancet, 1904, 4. Juni, Vol. 1, p. 1570.
— — Continuation Rep. on Sleeping Sickness in Uganda. Rep. of the Sleeping Sickness Commiss. of the Royal Soc., London, August 1905, Nr. 6.
Günther & Weber, Ein Fall von Trypanosomenkrankheit beim Menschen. Münch. med. Wochenschr., 1904, S. 1044.
Hintze, Die Schlafkrankheit in Togo. Deutsche med. Wochenschr., 1904, Nr. 21, S. 776, Nr. 22, S. 812.
Hodges, Sleeping sickness. A resume. Lancet, 1904, 30. Juli, Vol. 2, 290.
Kinghorn & Montgomery, Report of the Sleep. Sickness expedit. to the Zambesi. Ann. of trop. med. and parasit., Vol. 2, 53, 1909.
— — II. Report on human Trypanosomiasis in N-E Rhodesia etc. Ann. of trop. med. and parasit., Vol. 3, 271, 1910.
Kinghorn & Yorke, On the transmission of human tryp. by Glossina morsitans. Ann. of trop. med. and parasit., Vol. 6, p. 1, 1912.
Kleine & Taute, Trypanosomenstudien. Berlin, G. Springer und Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 31, 1911.
Kleine & Fischer, Die Rolle der Säugetiere bei der Verbreitung der Schlafkrankheit etc. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 70, S. 1, 1911.
Krüger, Bericht über die Schlafkrankheit in Togo. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1904, H. 11, S. 479.
Kruse, Ueber das Trypanosoma Castellani, den Erreger der Schlafkrankheit. Sitzungsber. d. Niederrhein. Gesellsch. f. Natur- u. Heilk. zu Bonn, Mai 1903.
Laveran & Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiases. Paris 1904.
Laveran, Contribution à l'étude des infections exp. prod. par l. Tr. rhodesiense. Bull. soc. pathol. exot., T. 5, 241, 1912.
Laveran & Nattan-Larrier, Séro-diagnostic des infections à Tr. gamb. et rhod. Bull. soc. pathol. exot., T. 5, 220, 1912.
Lepierre, s. Cagigal.
Lott, Bericht über die Schlafkrankheit am Viktoria Nyanza. Deutsch. Kolonialbl., 1904, Nr. 5, S. 172.
Low, Filaria perstans. Brit. Med. Journ., 1903, 28. März, Vol. 1, 722.
— Filaria perstans and its relationship to sleeping sickness. Rep. of the Sleeping Sickness Commiss. London, 1903, Nr. 2, p. 64.
Low & Castellani, Report on Sleeping Sickness from its clinical aspects Ibid., 1903, Nr. 2, p. 14.
Manson, A case of Trypanosoma in a European. Journ. of Trop. Med., 1902, 1. Nov., p. 330.
— Trypanosomiasis on the Congo. Ibid., 1903, 16. März, p. 85.
— Brit. Med. Journ., 1903, 28. März, Vol. 1, 720.
Manson & Daniels, Case of Trypanosomiasis. Brit. Med. Journ., 1903, 30. Mai. p. 1249.
Manson & Mott, African Lethargy etc. Transact. of the Pathol. Soc. of London, Bd. 51, Teil 2, S. 99, 1900.
Marchoux, Rôle du pneumocoque dans la pathologie et pathogenie de la maladie du sommeil. Annales Pasteur, T. 13, 193, 1899.
Martin & Ringenbach, Pénétr. de Tr. gamb. à travers les teguments. Bull. Soc. Path. exot., T. 3, 432, 1910.
Mesnil & Léger, Sur les affinités des Tr. rhod. et gamb. Compt. rend. soc. Biol., T. 72, 667, 1912.
Mesnil & Ringenbach, Action pathogène de Tr. rhodes. Bull. soc. pathol. exot., T. 4, 675, 1911.
— — Au sujet de la comparaison des Tr. gamb. et rhodesiense. Compt. rend. soc. Biol., T. 72, p. 58, 1911.
— — Sur les affinités du Tr. humaine de Rhodesia et du Tr. gambiense. Compt. rend. soc. Biol., T. 71, 271 et 609, 1911.
Mott, F. W., The changes in the central nervous system of two cases of Negro lethargy. Brit Med. Journ., 1899, Vol. 2, p. 1666.
— Histol. observations on sleep. sickness. Rep. Sleep. Sickness Commiss. Roy. Soc., Nr. 7, 1906.
— s. Manson.
Nabarro, s. Bruce.
Plimmer & Bradford, Further observ. on the effects . . . Proc. Roy. Soc., B, Vol. 79, 95, 1906.
Renner, Trypanosomiasis or Sleeping Sickness in Sierra Leone. Journ. of Trop. Med., 1904, 15. Nov., p. 349.

RUATA, Trypanosomiasis in man. Journ. of Trop. Med., **1904**, 16. Mai, p. 147.
SAMBON, The elucidation of Sleeping Sickness. Journ. of Trop. Med., **1904**, p. 61, 68, 87.
SALVIN-MOORE & ANTON BREINL, The cytology of the trypanosomes. Ann. of Trop. Med. and Parasit., Vol. 1, 441, **1907**.
SHERRINGTON, s. BOYCE.
SPIELMEYER, Die Trypanosomenkrankheit und ihre Beziehungen etc. Jena, G. Fischer, **1908**.
STANNUS & YORKE, A case of human Trypanosomiasis in Nyasaland. Ann. of trop. med. and parasit., Vol. 5, 443, **1911**.
STEPHENS & FANTHAM, On the peculiar morphol. on a tryp. Ann. of Trop. Med. and Parasit., Vol. 4, 343, **1911**.
TAUTE, Exp. Studien über die Beziehungen der Glossina morsitans zur Schlafkrankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 69, 553, **1911**.
TAYLOR & CURRIE, A case of Trypanosomiasis. Brit. Med. Journ., **1905**, 4. Febr.
THIROUX, Lésions cutanées d. l. Tryp. hum. Bull. Soc. Pathol. exot., **1909**, S. 532.
THOMAS & LINTON, A comparison of the animal reactions of the trypanosomes of Uganda and Congo Free State sleeping sickness with those of the trypanosoma gambiense (Dutton). Lancet, **1904**, 14. Mai, Vol. 1, 1337.
TODD, s. CHRISTY, DUTTON & TODD, s. DUTTON, DODD & CHRISTY.
TULLOCH, s. GRAY.
WARRINGTON-YORKE, On the pathogenity of a tryp. (Tryp. rhodesiense). Ann. of Trop. Med. and Parasit., Vol. 4, 351, **1911**.
YORKE, A note on the pathology of lesions etc. Ann. of trop. med. and parasit., Vol. 4, 385, **1911**.
ZIEMANN, Ist die Schlafkrankheit der Neger eine Intoxikations- oder Infektionskrankheit? Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 32, Nr. 6, S. 413.
— Bericht über das Vorkommen des Aussatzes Lepra, der Schlafkrankheit, der Beriberi usw. in Kamerun. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, 2. Abt., Nr. 14, S. 250.

Endotrypanum schaudinni (MESNIL & BRIMONT).

BRIMONT fand bei einem Faultier, Choloepus didactylus (LINNÉ), in Französisch-Guyana einen zweifellos mit den Trypanosomen nahe verwandten Parasiten.

Es fanden sich im Blute dieses Tieres in mäßiger Zahl **in** den roten Blutkörperchen Parasiten von 8—11 μ Länge und 2,5—4 μ Breite, deren Gestalt an die Trypanosomen erinnerte. Das eine Körperende war abgerundet, das andere ist zugespitzt und endet in einem bald gradlinigen, bald umgebogenen geißelartigen Fortsatze.

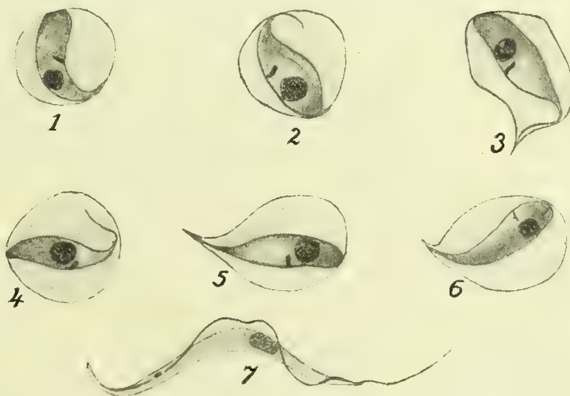


Fig. 20. 1—6 Endotrypanum schaudinni. 7 Trypanosom; aus Choloepus didactylus. (Nach MESNIL & BRIMONT.)

Das Protoplasma färbt sich blaurot und enthält feine Granula; Pigment wurde nicht gefunden. In der Mitte liegt ein rundlicher Kern von 1,5—2 μ Durchmesser, in der Nähe von ihm nach dem spitzen Ende zu liegt ein zweiter stäbchenförmiger Kern.

Die befallenen Blutkörperchen zeigen keine besonderen Veränderungen. Einmal wurden zwei Parasiten in einem Blutkörperchen gefunden; Teilungsformen wurden nicht gesehen.

Ob ein einziges beim gleichen Tier gefundenes Trypanosom von 36 μ Länge mit den Parasiten in Zusammenhang steht, läßt sich nicht sagen.

Die Aufstellung eines neuen Genus „Endotrypanum" und der Art Endotr. schaudinni ist wohl berechtigt (Fig. 20).

Literatur.

MESNIL & BRIMONT, Sur un hematozoaire nouveau etc. Compt. rend. soc. Biol., T. 65, 581, 1908.

Schizotrypanum cruzi (CHAGAS)

(Erreger einer menschlichen Trypanosomiasis in Brasilien).

Bei Untersuchung des Hinterdarms einer Menschen stechenden Wanzenart in dem Staate Minas Geraes in Brasilien fand CHAGAS 1907 Crithidien. OSWALDO CRUZ gelang es, zu zeigen, daß sich diese Flagellaten durch den Stich der Wanzen auf Pinseläffchen, Callithrix (Hapale) penicillata übertragen ließen, bei denen 20 bis 30 Tage später Trypanosomen im Blute auftraten. Da diese Wanzen aber Parasiten des Menschen sind, lag es nähe, daran zu denken, daß sie Ueberträger dieser Flagellaten auf den Menschen sein konnten und die von CHAGAS daraufhin unternommenen Untersuchungen an Ort und Stelle konnten die Vermutung vollauf bestätigen.

Die Trypanosomen, die sich durch eine eigenartige Entwickelung von den eigentlichen Trypanosomen unterscheiden, sind die Erreger einer im obigen Distrikte weit verbreiteten wohlcharakterisierten Krankheit, mit deren Studium CHAGAS zurzeit noch beschäftigt ist.

Die Sterblichkeit daran scheint nicht allzu groß zu sein und meist Todesfälle nur bei Kindern vorzukommen.

Ueber das klinische Bild der Erkrankung, soweit es bis jetzt bekannt ist, hat CHAGAS berichtet und gibt (nach einem Referat ROTSCHUHS) davon folgende Schilderung:

„Die dadurch hervorgerufene Infektion ergreift die ganze Bevölkerung, so daß die Kinder ziemlich alle im ersten Lebensjahr erkranken und entweder sterben oder nachher in das chronische Stadium übergehen. Die akute Erkrankung — die mit Ausnahme etwaiger Zugereisten, also fast ausschließlich sich bei kleinsten Kindern zeigt — zeigt kontinuierliches Fieber mit leichten Morgenremissionen, fühlbare Volumsvermehrung der Schilddrüse, eine ganz eigenartige Krepitation der Gesichtshaut, wie bei Gelatineblättern, zahlreiche Drüsenschwellungen, Vergrößerung der Leber und Milz, häufig meningitische Symptome. Die chronische Form tritt in verschiedener Weise auf. Zunächst zeigen die meisten Kinder bis zu 15 Jahren ausgesprochene Thyreoiditis mit Ausfallssymptomen, so daß Verf. diese Form als Pseudomyxödem bezeichnet; mit Hypertrophie der Drüse ist stumpfer Gesichtsausdruck, eine eigenartige bronze-bläuliche Blässe, allgemeine Drüsenschwellung, Tachykardie verbunden, auch Darm- und Nervenstörungen, namentlich Konvulsionen. Außerdem gibt es besondere Formen, bei denen die Herzstörungen, und solche, bei denen die Nervenstörungen überwiegen, so daß CHAGAS noch eine Forma nervosa und cardiaca unterscheidet. Auch den in der Provinz Minas Geraes so häufigen Kropf glaubt

Chagas auf die gleiche Infektion zurückführen zu müssen.“ Er hat neuerdings eine ausführlichere Abhandlung über die klinischen Merkmale veröffentlicht.

Morphologie der Erreger (Tafel III).

Die Morphologie des Parasiten konnte außer im Menschenblut, in dem der infizierten Tiere, vor allem im Meerschweinchen beobachtet werden.

1. Freie Trypanosomenformen wurden bei Mensch, Affe und Meerschweinchen beobachtet, und zwar a) Formen mit großem quer-



Fig. 21.

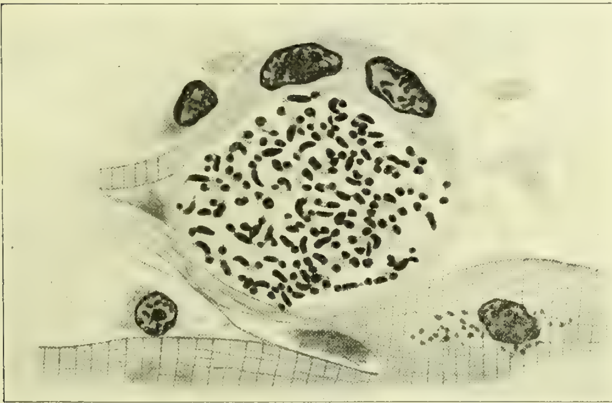


Fig. 22.

Fig. 21 und 22. Schnitt durch Herzmuskel des Affen; Giemsafärbung. Cysten mit runden Formen und Trypanosomenformen. (Nach M. Mayer & Rocha-Lima.)

ovalem, sehr nahe oder ganz am Hinterende gelegenem Blepharoplasten und längsovalem oder bandförmigem Kern. Die freie Geißel ist kürzer als bei der zweiten Form; b) Formen mit rundlichen, am Hinterende liegenden Blepharoplasten, der kleiner als bei a ist; der Kern ist rund und lockerer als bei a, der Protoplasmakörper breiter.

2. Endoglobuläre Formen wurden von Chagas besonders zu Anfang der Infektion beim Meerschweinchen beobachtet, bei ihnen bestand der gleiche Dualismus, wie bei den freien Formen. Auch kleine

endoglobuläre Formen ohne Geißel und undulierende Membran kamen vor; sie wären junge in die Erythrocyten eingewanderte Schizonten.

3. Schizogonie in der Lunge (Gamogonie nach Chagas). In den Lungenkapillaren der Meerschweinchen wurden zu bestimmten Zeiten (am 5.—6. Tage nach Injektion von Blut natürlich infizierter Meerschweinchen) cystenartige Schizogonieformen beobachtet. Die Flagellaten runden sich nach Verlust von Geißel und undulierender Membran durch Annähern und Vereinigen der beiden Enden ab, dadurch entsteht ein kleines cystenartiges Gebilde, in dem es zunächst zu einer Bildung von 8 Kernen, dann zu Zerfall in 8 Schizonten innerhalb der Membran kommt. Auch bei den jungen Schizonten zeigt sich bereits ein Dimorphismus im Sinne der freien Formen. Die Schizonten schlüpfen einzeln aus der Membran aus und befallen rote Blutkörperchen, um dann aus diesen als fertige Trypanosomen auszuwandern, die wahrscheinlich den Zyklus von neuem beginnen. So erklärt es sich auch, daß niemals Teilungsformen der freien Flagellaten gefunden werden.

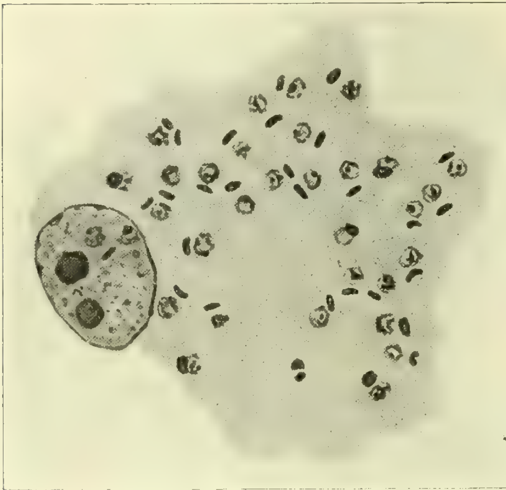


Fig. 23. Ausstrich von Knochenmark des Affen; feuchte Giemsafärbung. „Kala-Azarformen". (Nach M. Mayer & Rocha-Lima.)

Diese Schizogonie entspricht wahrscheinlich der „gamogenen" Vermehrung im Warmblüter (s. Tafel III, Fig. 12).

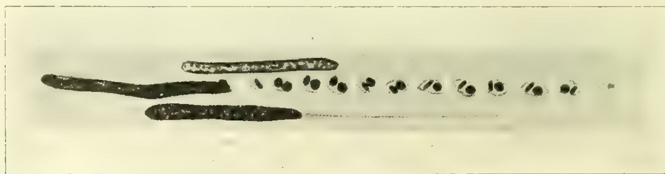


Fig. 24. Schnitt durch glatte Muskulatur der Darmwand des Affen; Giemsafärbung. Reihenförmig angeordnete „Kala-Azarformen". (Nach M. Mayer & Rocha-Lima.)

4. Schizogonie in Zellen verschiedener Organe (Agamogonie nach Chagas).

Hartmann fand in einem Präparat von Chagas in einer Endothelzelle der Lunge zuerst eine andere Art der Schizogonie. In der Zelle fanden sich mehrere rundliche zweikernige Gebilde, die sehr an die Vermehrungsformen der Kala-Azar erinnerten. Hartmann nahm an, daß es sich bei dieser zweiten Form der Schizogonie um die für die Ver-

mehrung im Warmblüter bestimmten ungeschlechtlichen Formen handeln könne.

Inzwischen ist durch VIANNA bei der Obduktion eines an der Krankheit gestorbenen Menschen obiger Befund bestätigt worden. VIANNA fand solche Schizogonien im Herzmuskel, in gestreiften Muskeln, im Zentralnervensystem beim Menschen; beim Meerschweinchen, außerdem noch im Hoden und Nebennieren.

M. MAYER & ROCHA-LIMA, die auch Mäuse infizieren konnten, fanden, daß die Entwickelung noch komplizierter sein muß; sie konnten bei ihren Versuchstieren (Affen, Meerschweinchen, Mäusen) sowohl einen Dimorphismus der Trypanosomen, als der schizogonischen Vermehrungsformen in den verschiedenen Organen nachweisen. Bei letzteren fanden sie einmal runde — und zwar große und kleine — das andere Mal spindelförmige, schmale Stadien. Meist ließ sich in der Nähe des Blepharoplasts noch eine Rhizoplastenmasse nachweisen. Die Vermehrungshaufen kamen nicht nur in obigen Organen vor, sondern wurden in Schnittpräparaten auch in der glatten Muskulatur der Darm- und Arterienwand, Lymphdrüsen, Fettgewebe (auch sogenannten Fettkörpern), Knochenmark und besonders auch in Bindegewebszellen des Unterhautzellgewebes und des perivaskulären und perichondralen Gewebes nachgewiesen.

Die Entwickelung geschieht nach ihnen derart, daß ein Trypanosom in eine Zelle eindringt, sich unter Reduktion des Geißelapparates abrundet und in rascher Folge durch Zweiteilungen vermehrt, so daß mehr oder weniger große Ansammlungen entstehen. Die Rückentwickelung in Trypanosomen entsteht scheinbar einmal (runde Formen) durch eine Art „Aufrollung“, das andere Mal (schmale Formen) durch Blepharoplastwanderung (Fig. 21—24).

Für den Erreger wurde eine neue Art und Species Schizotrypanum cruzi von CHAGAS aufgestellt*).

Die Virulenz des Erregers

für die Versuchstiere schwankt sehr, während durch Conorhinusstiche infizierte Meerschweinchen nach 5—10 Tagen starben, kam es bei den Serienversuchen meist nur zu chronischer, in ca. 2 Monaten tödlich verlaufender Form der Affektion. Einschaltung einer Affenpassage hob die Virulenz wieder. Bei Mäusen stieg in den Versuchen von M. MAYER & ROCHA-LIMA die Virulenz durch Passagen sehr stark.

Entwickelung im Ueberträger.

Die Entwickelung im Zwischenwirt Conorhinus megistus (BURMESTER) wurde von CHAGAS besonders in im Laboratorium gezüchteten, künstlich infizierten Larven studiert (s. Tafel III, Fig. 8—18).

Im Chylusteil des Mitteldarms, in dem das Blut längere Zeit, noch bis zu 5 Tagen verweilt, gehen die ersten Veränderungen an den Parasiten vor. Sie verlieren Geißel und undulierende Membran, runden sich ab und es kommt zu einer Vermehrung dieser kugeligen

*) Da auch bei anderen Trypanosomen solche Schizogonien gefunden sein sollen, glaubt er jetzt, daß die Abtrennung unberechtigt sei. Ehe die Frage endgültig gelöst ist, halte ich es für richtig, die neue Gattung beizubehalten.

Gebilde durch Teilung, so daß man ganze Haufen solcher Kugeln findet. Dann bildet sich an diesen runden Formen ein neuer Geißelapparat aus, die jungen Flagellaten haben dann oft birnförmige Gestalt; der Blepharoplast liegt gewöhnlich dabei hinter dem Nucleus. Die ausgebildeten Flagellaten scheinen nach ca. 25 Stunden in den hinteren oder zylindrischen Teil des Mitteldarmes überzutreten, in dem sich die Produkte der vorgeschrittenen Verdauung finden. Hier kommt es zu einer rapiden Vermehrung der Flagellaten, die sich in diesem Darmabschnitte offenbar sehr lange Zeit halten können. Auch bei den gefangenen erwachsenen Wanzen fand sich diese Art der Infektion vor. Unter den Flagellaten überwiegen erwachsene Formen des Crithidientypus.

Zweimal wurden Flagellaten in der freien Leibeshöhle gefangener Conorhinen gesehen und bei 3 Versuchen wurden ähnliche Formen in den Speicheldrüsen gesehen, die Formen zeigten bereits einen Dimorphismus ähnlich dem im Warmblüter.

Die Uebertragung von Entwickelungsformen gelang mehrmals — außer durch die gefangenen Conorhinen — durch Larven, die künstlich infiziert waren, und zwar betrug die Entwickelungszeit mindestens 8—10 Tage. Auch die Einspritzung von Material aus dem Mitteldarm gefangener Conorhinen und künstlich infizierter Larven gelang.

BRUMPT & PIRAJA DA SILVA fanden auch bei Conorhinus aus Bahia Trypanosomen und von diesen gestochene Mäuse zeigten 5 Tage später „typisches Schizotrypanum in ihrem Blute". Ob es sich hier wirklich um dieselbe Form handelt, können erst weitere Untersuchungen ergeben.

Die Kultur des Erregers.

Auf NOVY-MC NEALschem Blutagar gelang CHAGAS leicht die Kultur der Parasiten. Es kam zuerst zum Auftreten kugeliger Gebilde, dann zur Bildung crithidienförmiger Flagellaten, die bis zu 2 Monaten in der Kultur am Leben blieben. Die ersten zwei Ueberimpfungen gingen fast immer gut an. Es gelang „manchmal auch die Infektion von Meerschweinchen durch die Einspritzung von Kulturen".

Das Studium dieser interessanten Krankheit und ihrer Erreger steht noch in den Anfängen; immerhin hat CHAGAS inzwischen bereits 98 Fälle entdeckt und es ist zu erwarten, daß bald weiteres über Klinik, pathologische Anatomie, Biologie des Erregers veröffentlicht wird. Auch das Studium des Ueberträgers, über den wir bereits NEIVA vorzügliche Kenntnisse verdanken, wird vielleicht auch für andere Krankheiten von Interesse sein.

Literatur.

BRUMPT & DA SILVA, Exist. du Schizotryp. cruzi à Bahia. Bull. soc. pathol. exot., T. 5, 22, **1912**.

CHAGAS, Neue Trypanosomen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, 120, **1909**.

— Ueber eine neue Trypanosomiasis des Menschen. Mem. do Istitut. Oswaldo Cruz, Vol. 1, 159, **1909**.

— Le cycle de Schizotr. cruzi . . ., Bull. Soc. Pathol. exot., T. 4, 467, **1911**.

— Ein neuentdeckter Krankheitsprozeß des Menschen. Mem. do Istit. Oswaldo Cruz, Vol. 3, 219, **1911**.

HARTMANN, Notiz über eine weitere Art der Schizogonie bei Schizotr. cruzi. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 20, 361, **1910**.
MAYER, M., & ROCHA-LIMA, Verh. der deutschen tropenmed. Gesellsch., 1912. Ref. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1912**, Bd. 16, S. 263.
— — Zur Entwickelung von Schizotrypanum cruzi etc. Beiheft 4, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1911**, Bd. 16.
NEIVA, Beitr. zur Biologie des Conorhinus megistus. Mem. do Istit. Oswaldo Cruz, Vol. 2, 206, **1911**.
VIANNA, Beitr. z. Studium der pathol. Anatomie der Krankheit von Carlos Chagas. Mem. do Istit. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 3, 276, **1911**.

Die Tsetsefliegen = Glossinae (Wiedemann) (Tafel IV).

Die Tsetsen (wahrscheinlich = nsi-nsi — Fliege, Fliege) wurden schon frühzeitig in Afrika als Ueberträger der Ngana angesehen. Sie gehören zur Insektenordnung der Dipteren, die nur ein Paar Flügel besitzen, während die Hinterflügel zu den Schwingkölbchen (Halteren) ausgebildet sind. In dieser Ordnung gehören sie zur Familie der Muscinae, die die Genera Beccarimyia, Stomoxys, Haematobia, Lyperosia und Glossina enthält. Diese Genera werden neuerdings in einer Subsectio stomoxys zusammengefaßt (BRAUER und BERGENSTAMM). Ihnen ist als Stechfliege ein steifer, horniger Stechrüssel, ferner die Bildung von Fühlern (Antennen) gemeinsam.

Die Glossinae sind kleine bis mittelgroße Fliegen von ziemlich langem, schmalem Körperbau, der durch eine auffallende Haltung der Flügel in der Regel noch länger erscheint. Die Flügel werden nämlich beim Sitzen wagerecht übereinander, sich deckend, flach auf den Hinterleib aufgelegt (wie die Blätter einer Schere). An dieser Flügelhaltung allein ist die Fliege von allen anderen Stechfliegen erkennbar.

Weitere Charakteristika sind:

1. Der Rüssel (Proboscis) ist, gegenüber den obigen vier anderen Gattungen, eine feine, steife Hohlborste von der Länge des Rückenschildes, ohne Knickung, mit einer zwiebelförmigen Verdickung am Ursprung.
2. Die Fiederborste (Arista) der Antenne ist bei Glossina doppelt gefiedert, d. h. jede einzelne Fieder trägt wieder sekundäre Fiedern; außerdem ist bloß die Vorderseite der Arista befiedert.
3. Die Männchen der Glossinen zeigen gegenüber ihren Verwandten eine Ausbildung der Genitalien in Form einer starken Hervorwölbung an der Unterfläche des siebenten Segmentes, das Hypopygium.
4. Die Tsetsen gebären lebendig, und zwar jedesmal nur einen Nachkommen. Sie gebären eine Larve von gelblich-brauner Farbe, mit 12 Segmenten, fast so groß als der Leib der Fliege selbst ($6^1/_2:3^1/_2$ mm), die, nach der Geburt sich lebhaft fortbewegend, einen Schutz sucht, wo sie sofort einer Farbenänderung unterliegt, um nach ca. 1—2 Stunden in eine braunschwarze Puppe verwandelt zu sein. Nach ca. 3—4 Wochen (je nach den klimatischen Verhältnissen) kriecht die junge Fliege aus.

Der Ort der Larvenablage scheint bei den verschiedenen Arten ein verschiedener zu sein.

Während früher nur 7 verschiedene Glossinenspecies unterschieden wurden, ist deren Zahl heute bereits auf 14 gestiegen. Die Systematik ist besonders von AUSTEN und NEWSTEAD erforscht wor-

den; auf des ersteren Buch sei bezüglich der Artunterscheidungen verwiesen, da hier wegen Raummangel nicht darauf eingegangen werden kann. Die Namen der als Ueberträger wichtigsten Arten finden sich an betreffender Stelle.

Die Anatomie der Tsetsen ist namentlich von MINCHIN und STUHLMANN studiert worden; besonders des letzteren sorgfältige histologische Studien (auch an infizierten Fliegen) sind für das Studium der Entwickelung wichtig geworden. Diese spielt sich im Verdauungstractus der Fliege ab, dessen Gliederung aus dem Schema MINCHINS auf Seite 357 leicht zu erkennen ist.

Die Glossinen sind in ihrem Vorkommen auf Afrika beschränkt, mit einer einzigen Ausnahme, nämlich das Gebiet um Aden, wo Glossina tachinoides gefunden wurde. Auch in Afrika finden sich die Tsetsen im wesentlichen auf den tropischen Teil begrenzt, dort sind sie an bestimmte Gegenden gebunden, und zwar müssen diese einen lichteren oder dichteren Baum- oder Buschbestand aufweisen und in höherem Grade feuchte Gebiete darstellen („fly belts"). Viele Arten sind dabei streng auf die Umgebung von Flußufern oder Seen angewiesen und finden sich nur in begrenzter Entfernung vom Ufer derselben. Man vermutete deshalb Abhängigkeit von flußbewohnenden Tieren (Krokodilen) als Blutlieferanten, wie es früher für das Wild bereits nachgewiesen war. Es scheint aber, daß die Tsetsen Warmblüterblut anderem vorziehen; daß sie andere Flüssigkeiten als Blut saugen, ist unwahrscheinlich. Ihr Nahrungsbedürfnis ist sehr groß; in der Gefangenschaft gelingt es leicht, sie jeden zweiten Tag zum Saugen zu bringen.

Die Tsetsen stechen am liebsten vormittags und gegen Sonnenuntergang, nachts sind sie meist so wenig rege, daß schon lange die Erfahrung gelehrt hat, gefährliche fly belts nachts ungefährdet mit Vieh passieren zu können (Ausnahmen kommen vor).

Die Fliege, die stechen will, fliegt äußerst rasch und so leicht auf den Körper, daß meist erst der Stich selbst bemerkt wird; daß sie ein summendes Geräusch beim Fliegen verursache, wird neuerdings vielfach bestritten. Der Saugakt selbst geschieht sehr rasch; meist in 20—30 Sekunden ist das Tier so vollgesogen, daß das Abdomen in Form eines wulstigen, roten Sackes herabhängt (Taf. IV). Nach dem Saugen sucht die Fliege möglichst rasch einen Schutz unter Gras oder Gebüsch auf, um in Ruhe zu verdauen.

Der Stich selbst ist bald kaum bemerkbar, bald sehr schmerzhaft. —

Von Glossina palpalis wird angegeben, daß sie dunkle Farben bevorzuge, wovon als Anlockungs- und Fangmittel Gebrauch gemacht wird.

Zu Versuchszwecken gelingt es leicht, Glossinen zu züchten (STUHLMANN, KLEINE & TAUTE etc.). FÜLLEBORN und M. MAYER konnten Glossina brevipalpis, die sie als Puppen und Imagines aus Ostafrika mitgebracht hatten, monatelang in Europa im Warmzimmer lebend erhalten.

Bezüglich weiterer Details muß auf die Speziallitteratur verwiesen werden.

Literatur.

AUSTEN, A monograph of the Tsetse flies. London, British Museum, **1903**.
— Supplement notes on the tsetse flies. Brit. Med. Journ., 17. Sept. **1904**.
— A Handbook of the Tsetse flies. London, Brit. Museum, **1911**.

MINCHIN, Report on the Anatomy of the Tsetse fly (Gl. palp.). Proc. Roy. Soc., B, Vol. 76, 531, **1905**.
NEWSTEAD, A revision of the tsetse flies, based on a study of the male genital armature. Bull. of Entomol. Res., Vol. 2, 9, **1911**.
SANDER, Die Tsetsen, Glossinae Wiedemann. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 9, H. 5—8, **1905**.
STUHLMANN, Notizen über die Tsetsefliegen. Ber. über Land- u. Forstwirtsch. in Deutsch-Ostafrika, Bd. 1, Heft 2, **1902**.
— Vorl. Mitteilung über Anatomie und Physiologie der Tsetsefliege. Der Pflanzer, **1905/06**, Nr. 24 u. 25.
— Beitr. zur Kenntnis der Tsetsefliege. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, **1907**.
THEOBALD, Report on a collection of mosquitoes etc. Reports of the Sleeping Sickness Commission, **1903**, Nr. 3.

Erklärung der Tafeln.

Tafel I.

Die Präparate sind nach GIEMSA gefärbt; Vergr.: ZEISS Immers. $^1/_{12}$, Okul. 4.

Fig. 1—10. Trypanosoma Lewisi.
Fig. 1. Kleinste Formen.
„ 2. Männliche Form (aufgelockerter Kern, blasses Protoplasma).
„ 3. Weibliche Form (sehr dickes Protoplasma).
„ 4. Geblähte, große Form, zur Teilung sich anschickend.
„ 5—8. Teilungsstadien.
„ 9—10. Formen aus Kultur.
Fig. 11—13. Trypanosoma evansi (Surra) in Rattenblut.
„ 14—16. Trypanosoma equinum (Mal de Caderas) in Mausblut. (Charakteristisch ist die Kleinheit der Blepharoplasten.)
„ 17. Trypanosoma congolense in Meerschweinchenblut.
„ 18—20. Trypanosoma Brucei (Ngana), Rattenblut.
Fig. 18 u. 19. Trypanosoma mit spitzem und stumpfem Hinterende.
„ 21—23. Trypanosoma equiperdum (Dourine) im Meerschweinchen.
„ 24. Trypanosoma himalayanum (Lingard) [= Tr. theileri].
„ 25—32. Trypanosoma gambiense (Menschliche Trypanosomenseuche).
Fig. 25 u. 26. Im Blute bei Trypanosomenfieber (Fall Günther u. Weber, Hamburg).
„ 27. Trypanosoma vom gleichen Falle in Affenblut.
„ 28. Aus der Cerebrospinalflüssigkeit bei Schlafkrankheit (Europäer S., Hamburg).
„ 29. Durch Punktion gewonnener Lymphdrüsensaft eines Schlafkranken (Dr. SCHERSCHMIDT präp.).
„ 30. Dickes Tropfenpräparat aus dem Blute eines Schlafkranken (Dr. SCHERSCHMIDT präp.).
„ 31. Zentrifugierte Cerebrospinalflüssigkeit bei Schlafkrankheit (Fall Fig. 28).
„ 32. Gesichtsfeld von Blut bei Trypanosomenfieber im Anfalle (Fall Fig. 25 und 26).

Tafel II.

Die Tafel ist dem Buche „Die Trypanosomenkrankheiten und ihre Beziehungen zu den syphilogenen Nervenkrankheiten“ von W. SPIELMEYER (Jena, G. Fischer, 1908) entnommen.

Die infiltrativen Veränderungen (Fig. 1—9) bei Trypanosomiasis nach der NISSLschen Methode dargestellt.

Fig. 1. Uebersichtsbild von dem Verhalten der Gefäßinfiltrate in der tiefen Rinde. Aus der vorderen Zentralwindung eines Schlafkranken (P.) Sehr starke Gefäßinfiltrate, die teilweise den adventitiellen Lymphraum überschreiten. (ZEISS AA Ok. 2.)
„ 2. Derselbe Fall (P.). Flächenschnitt durch ein Rindengefäß. Infiltration mit Plasmazellen. (Vergr. Fig. 2—6 ZEISS, Apochrom. 2 mm Ok. 2.)

Fig. 3. Kapillare vom Rückenmarksgran, mit Plasmazellen austapeziert; unten eine körnchenzellenähnliche, degenerierte Plasmazelle („Morular cell"). Schlafkranker Sch.
„ 4. Präkapillares Gefäß mit Plasmazellen, die auch außerhalb des Adventitialraumes liegen. Hirnrinde vom Schlafkranken R.
„ 5. Dourine-Hund. Infiltriertes Gefäß der Rinde. Uebergangsformen zwischen den infiltrierenden Plasmazellen und den Blutzellen im Gefäßlumen.
„ 6. Piafalte aus der vorderen Inzision des Rückenmarks. Infiltration mit Plasmazellen und Lymphocyten; dazwischen vereinzelte, körnchenzellenähnliche Elemente. Schlafkranker K.
„ 7. Veranschaulicht das Verhalten der infiltrierenden Plasmazellen in der obersten Rindenschicht. Aus einem Windungstal des Stirnhirns; Schlafkranker K. ZEISS AA Ok. 2.
„ 8. Einzeln gelegene Plasmazellen aus dem Parenchym von Herz, Niere und Leber. ZEISS Apochr. 2 mm Ok. 4.
„ 9. Spinalganglienzelle mit Plasmazellen in der Bindegewebskapsel. Schlafkranker K. Homog. Immersion.
„ 10. Stäbchenzellen aus der Hirnrinde vom schlafkranken Sch. u. K. Homog. Immersion.

Tafel III.

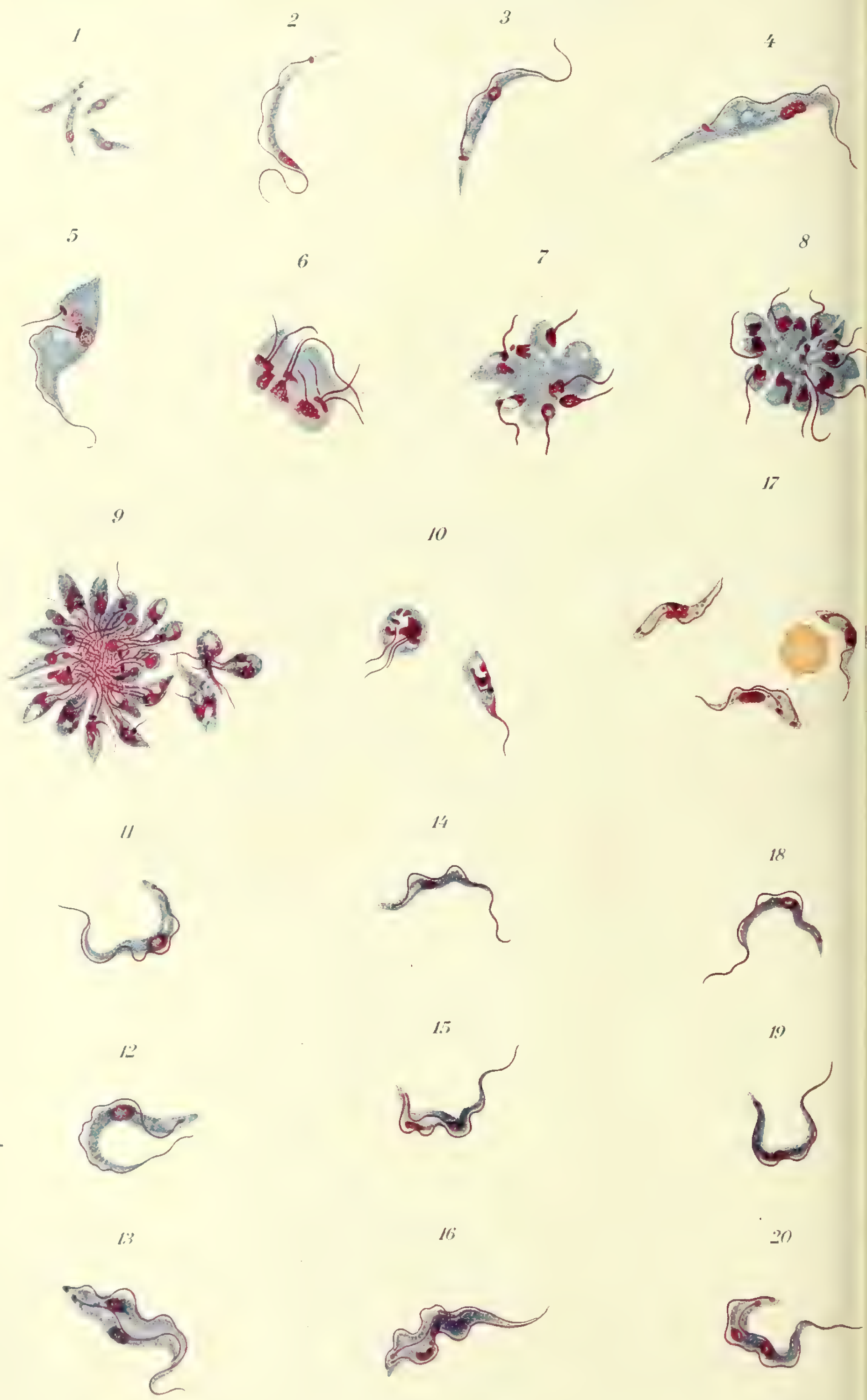
Fig. 1—5. Entwickelungsformen von Trypanosoma gambiense aus dem Darmtraktus von Glossina palpalis. Giemsafärbung nach Originalpräparaten von Prof. KLEINE). ZEISS Apochr. 2 mm, Komp.-Ok. 8.
„ 6. Schnitt durch Vorderdarm einer mit Tr. brucei infizierten Glossina brevipalpis; Hämatoxylinfärbung. Vergr. ca. 200fach. (Nach Originalpräparaten von Geh.-Rat STUHLMANN.)
„ 7. Dasselbe ca. 1000fach vergrößert.
„ 8 u. 9. Schizotrypanum cruzi im Blut des Menschen.
„ 10 u 11. Schizotrypanum cruzi im Blut des Meerschweinchens.
„ 12. Schizotrypanum cruzi; Schizogonie (Gamogonie?) aus der Lunge des Meerschweinchens.
„ 13. Conorhinus megistus (Triatoma conorhinus) BURM. Larve. Nat. Größe.
„ 14. Dasselbe, Weibchen. Nat. Größe.
„ 15. Schizotrypanum aus Larve von Conorhinus (12 Stunden nach dem Saugen).
„ 16. Schizotrypanum aus Larve von Conorhinus; Schizogonie; 30 Tage nach dem Saugen.
„ 17 u. 18. Große Crithidienformen (Schizotrypanum?) aus Larve von Conorhinus, 18 Tage nach dem Saugen.

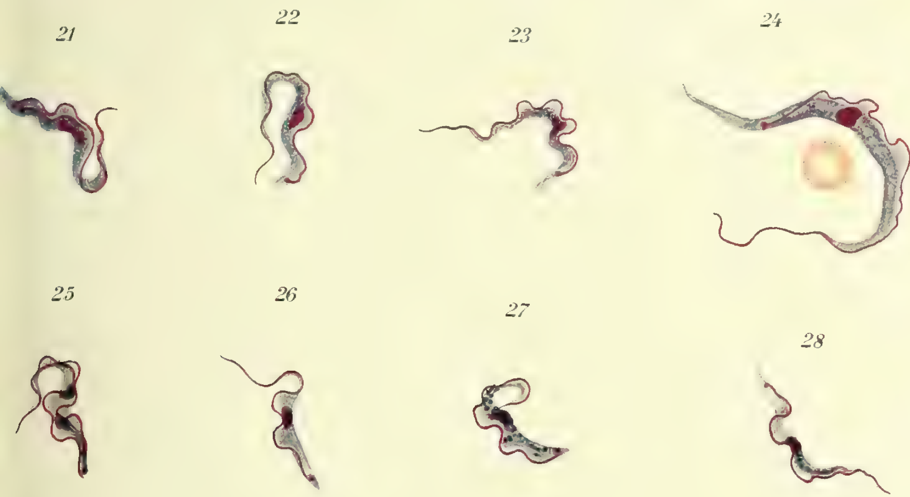
Die Figuren 8—12 und 15—18 sind nach Originalpräparaten (Giemsafärbung) von Dr. CHAGAS gemalt. ZEISS Apochr. 2 mm, Komp.-Ok. 8.

Tafel IV.

Verkleinerung der Wandtafel des Instituts f. Schiffs- und Tropenkrankh., Hamburg.

Fig. 1 u. 2. Glossina palpalis (ca. 5-fach).
„ 3 u. 4. Glossina morsitans (ca. 5-fach).
„ 5. Antenne (Fühler) mit Arista (Fühlerborste) von Glossina morsitans.
„ 6. Kopf mit Stechapparat von Glossina.
„ 7. Glossina morsitans, sitzend, von der Seite in nüchternem Zustande.
„ 8. Glossina morsitans, sitzend, von der Seite, nach dem Saugen.
„ 9. Glossina morsitans, sitzend, von oben. (Zur Darstellung der charakteristischen Flügelhaltung.)
„ 10. Larve von Glossina palpalis.
„ 11. Puppe von Glossina palpalis.


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
17
11
14
18
12
15
19
13
16
20



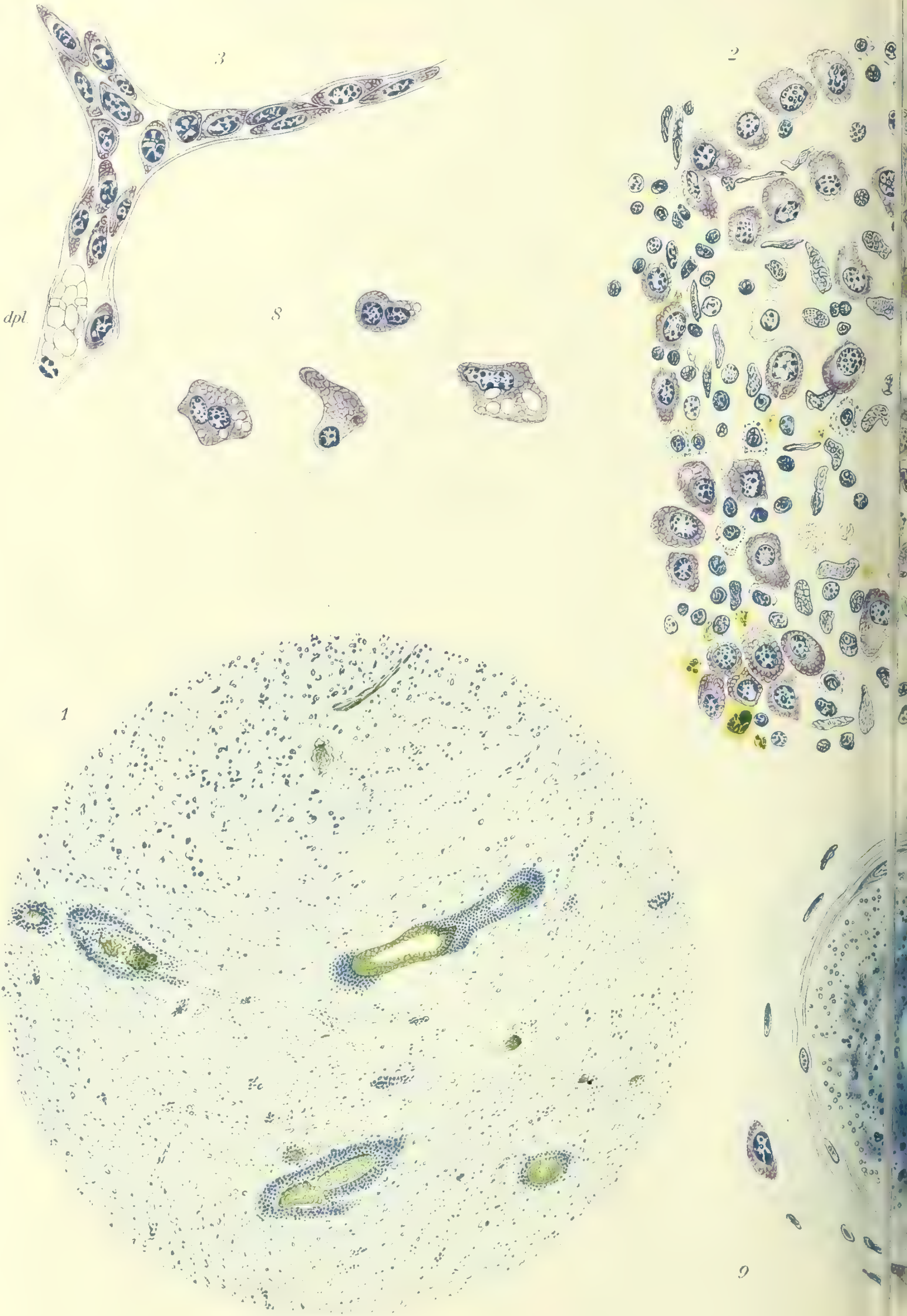




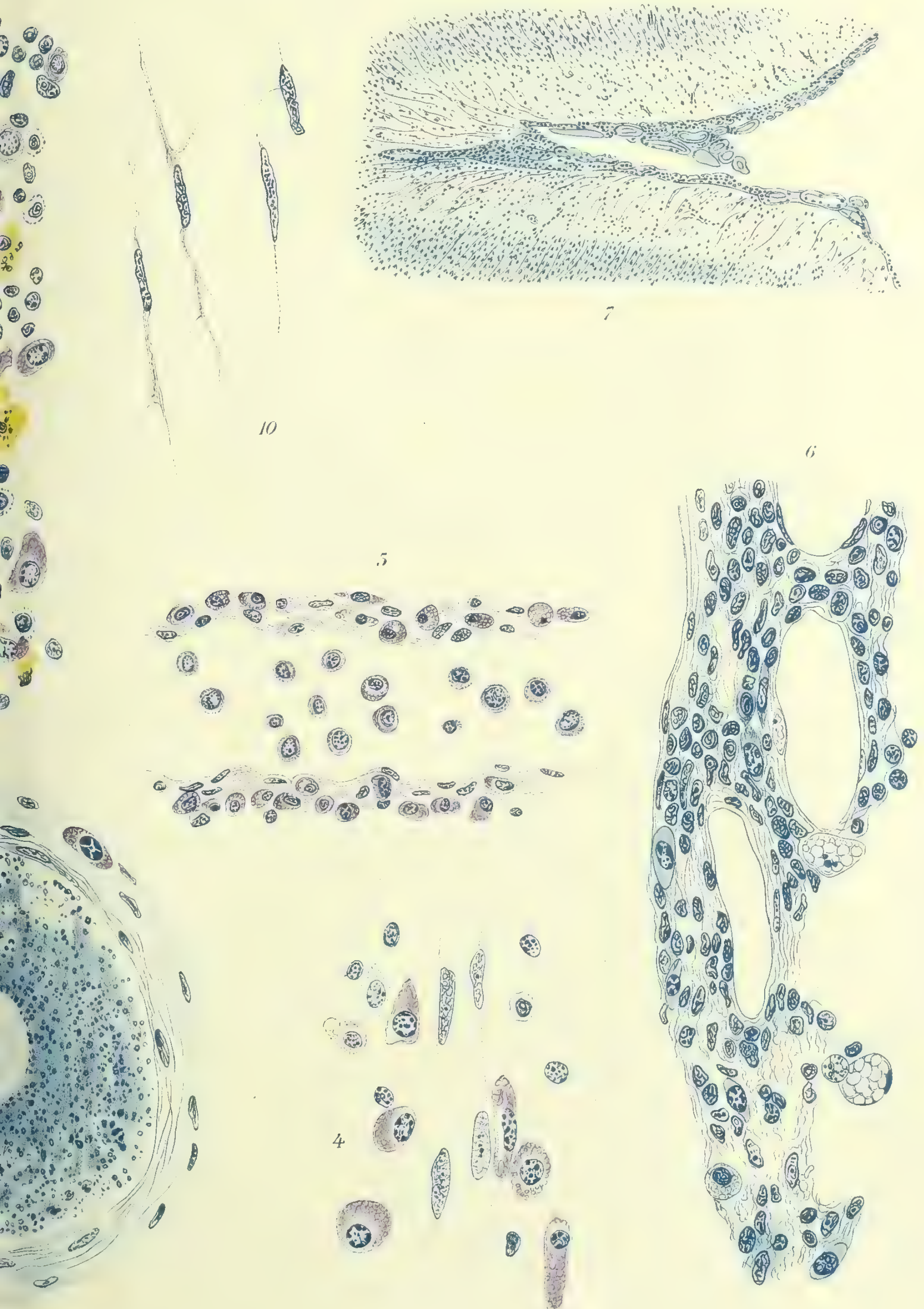




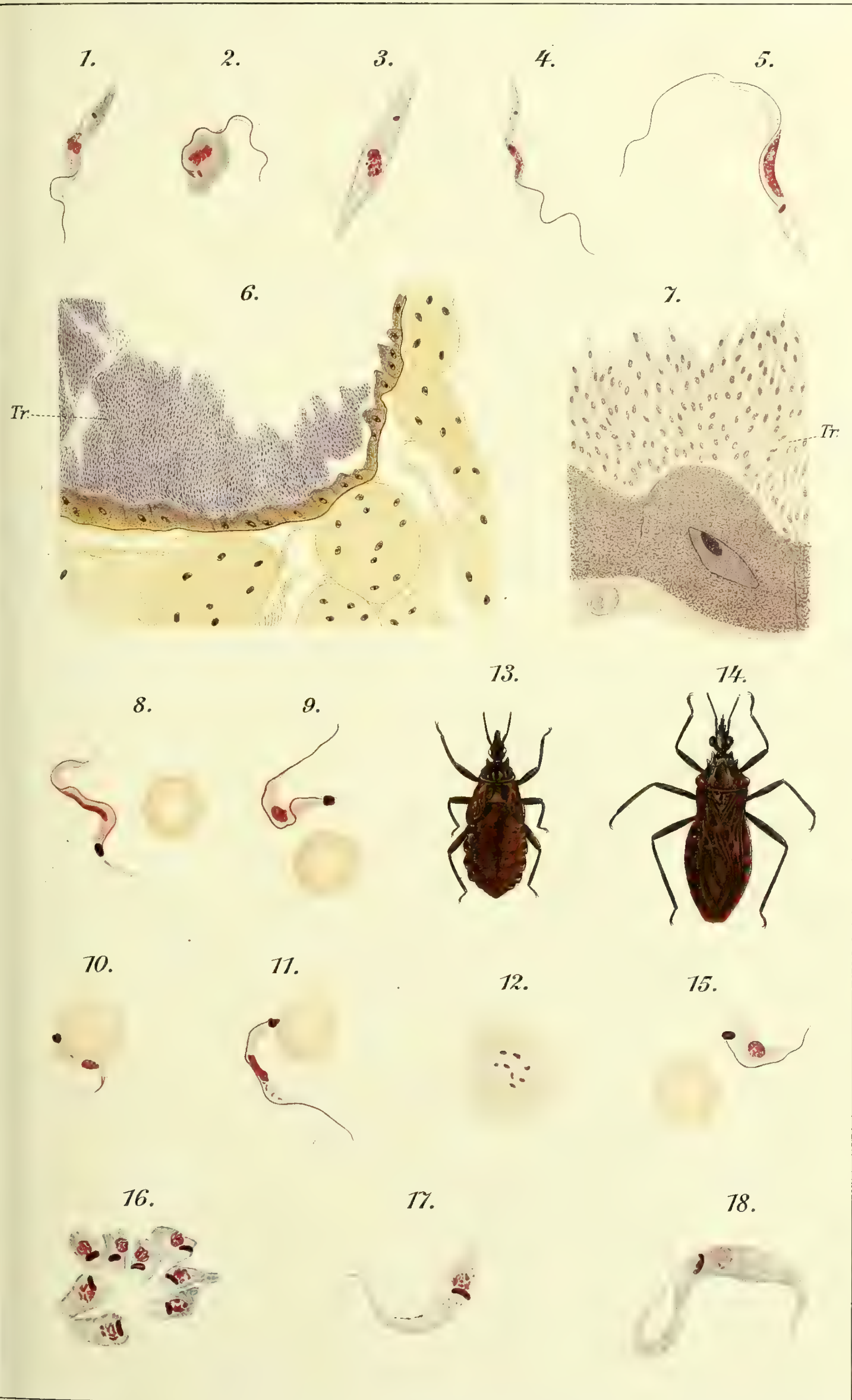
Werner u. Winter, Frankfurt



(Aus Spielmeyer, Trypanosomenkrankheiten.)



...n Jena.
Werner u. Winter, Frankfurt a/M.



H. Sikora pinx.

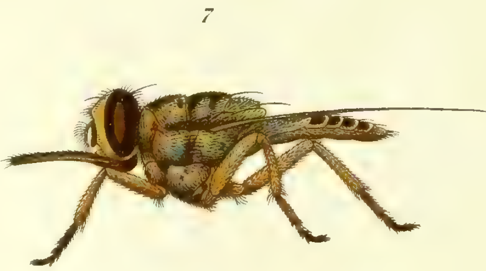
Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

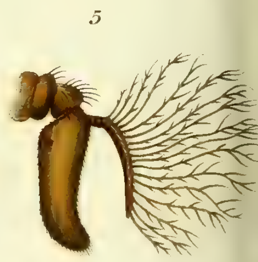
1 2



7



5



8



10





Werner u. Winter, Frankfurt a/M.

IV.

Leishmanien.

Von

Martin Mayer,
Hamburg.

Mit 1 Tafel.

Einleitung.

Die Gattung Leishmania umfaßt protozoische Parasiten des Menschen und der Tiere, die durch ihren Bau und gewisse Entwickelungsstadien verwandtschaftliche Beziehungen zur Gattung der Trypanosomen erkennen lassen.

Die erst im Laufe der letzten Jahre eingehender erforschten Parasiten sind als Erreger ganz heterogener Erkrankungen erkannt worden. Während 2 Arten, Leishmania donovani und Leishmania infantum schwere, meist tödlich endende Allgemeininfektionen verursachen, ist die dritte, bisher als Leishmania tropica bezeichnete Art der Erreger einer meist harmlos verlaufenden lokalen Infektion.

Im folgenden sollen die Erreger selbst und die Klinik und Pathologie der von ihnen verursachten Krankheiten erörtert werden. Obwohl die Immunität nach Bestimmung der Herausgeber mit der Therapie in einem besonderen Kapitel abgehandelt werden soll, muß doch auf erstere wegen der Trennung der Arten usw. verschiedentlich eingegangen werden.

Leishmania donovani und Leishmania infantum sind beide Erreger klinisch fast ganz gleicher Erkrankungen und auch in ihrem morphologischen und biologischen Verhalten sehr ähnlich; trotzdem werden sie zweckmäßigerweise hier in den Hauptpunkten getrennt voneinander betrachtet. Aus der Fülle der Literatur sind im wesentlichen nur die Arbeiten hier herangezogen, die wirklich Neues enthalten und nicht nur etwa reine Kasuistik; für die Gesamtliteratur sei auf das eben zu erscheinen beginnende Kala-Azar-Bulletin des Londoner Sleeping Sickness Bureau hingewiesen; das ein ebenso unentbehrliches Nachschlagewerk zu werden verspricht, wie das Trypanosomen-Bulletin *).

Kala-Azar

(indische Kala-Azar und Kinder-Kala-Azar; tropische Splenomegalie).

Geschichtliches.

Seit 1869 war in Assam eine epidemisch auftretende, meist tödlich endende Seuche als „Kala-Azar" bekannt, die von zahlreichen Forschern eingehend studiert wurde, ohne daß lange Zeit befriedigende

*) Abgeschlossen Februar 1912, nur einige wichtigere spätere Arbeiten konnten bei der Korrektur noch berücksichtigt werden.

ätiologische Erklärungen gegeben werden konnten; ebenso wurden auch aus anderen Orten Indiens fieberhafte Kachexien gehäuft vorkommend beschrieben, die als bösartige „Malariakachexien“ angesehen wurden.

1903 berichtete Leishman, daß er bei einem Fall von „Dumdumfieber“, d. h. einer bisher für bösartige Malaria gehaltenen Seuche im Militärlager Dumdum bei Kalkutta, bereits 1900 in der Milz eigenartige Körperchen gefunden habe, die er damals nicht deuten konnte. Jetzt fiel ihm aber die Aehnlichkeit dieser Gebilde mit Degenerationsformen von Nganatrypanosomen in Organen von Ratten auf und er glaubte daher an ihre ätiologische Bedeutung und an die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens menschlicher Trypanosomiasis in Indien.

Bald darauf berichteten Donovan aus Madras und Marchand & Ledingham gelegentlich der Obduktion eines aus China zurückgekehrten deutschen Soldaten über ähnliche Befunde. Sie hatten die Gebilde zunächst als Degenerationsprodukte von Zellkernen aufgefaßt. Bald mehrten sich die Bestätigungen der Befunde und vor allem die Feststellung Bentleys bei der Assam-Epidemie zeigte das stete Vorhandensein der Parasiten bei der dortigen Kala-Azar.

Die daraufhin folgende eingehende Erforschung der betr. Seuchen durch die genannten englischen Autoren sowie Christophers, Rogers u. a. zeigte bald, daß es sich um ein einheitliches, durch einen charakteristischen Parasiten hervorgerufenes Krankheitsbild handelt.

Durch den Nachweis dieses Parasiten — der unten eingehend besprochen wird — hat sich im Laufe der Jahre gezeigt, daß die Krankheit viel weiter verbreitet ist, als man angenommen hat, und es gewinnt den Anschein, als ob ihr Verbreitungsgebiet noch ständig im Zunehmen begriffen sei; deshalb müssen die Plätze des Vorkommens etwas eingehender betrachtet werden.

Geographische Verbreitung.

In Indien ist die schwere Epidemie in Assam, wo sie Jahrzehnte geherrscht hatte, erloschen. Kala-Azar herrscht aber dort noch endemisch an einzelnen Plätzen, scheint sogar neuerdings wieder im Zunehmen begriffen zu sein; wenigstens konnte Christophers im letzten Jahr in Oberassam eine Anzahl endemischer Herde mit beträchtlicher Zahl Infizierter feststellen. Andererseits herrscht sie ferner in Bengalen, vor allem in der Gegend von Calcutta und Patna, ferner in Madras, an welch letzterem Orte Verfasser 1906 zahlreiche Fälle im General Hospital studieren durfte.

In anderen Gegenden Vorderindiens kommen höchstens einmal eingeschleppte sporadische Fälle vor.

In Ceylon fand Castellani 1904 bei einem an Pneumonie verstorbenen Singhalesen die Erreger massenhaft in der Milz.

Daß China mit Kala-Azar verseucht sein müsse, ging schon aus dem Marchandschen Falle 1904 hervor; 1905 beschrieb Airdie 1 Fall aus Hankow, 1907 Martini 2 Fälle aus Schantung. Weitere Beobachtungen von Basset-Smith aus Kiukiang, von Aspland & Saville (Tientsin), von Jérusalemy (Provinz Nyanwei), von Cochran u. a. bestätigen, daß dort endemische Herde bestehen und vor allem Kinder von der Krankheit ergriffen werden. Aus Japan berichtet Endo über einen Fall, der den Feldzug in der Mandschurei mitge-

macht hatte und in Wladiwostock an Fieber erkrankte (Milzexstirpation wegen Verdacht auf Morbus Banti ohne Erfolg).

Ein in Wien von Sluka & Zarfl beobachteter Fall stammte wahrscheinlich aus Taschkent.

Aus Niederländisch-Indien beschrieb Neeb 2 Fälle, bei denen aber nur vereinzelt freie, etwas abnorme Parasiten im Blut gefunden sind, die daher als absolut sicher nicht gelten können. Die Elderssehen Beobachtungen ebendaher sind höchst zweifelhaft. Dagegen hat Raadt bei einem Chinesen von Borneo, der Niederländisch-Indien nie verlassen hat, durch Milzpunktion Kala-Azar festgestellt.

Aus Arabien stammten 2 Fälle, die Phillips in Kairo sah.

Daß auch Afrika Kala-Azar beherbergt, bewiesen 2 1904 von Phillips beobachtete Fälle aus Unter-Aegypten.

Endemische Kala-Azar-Herde bestehen im englisch-ägyptischen Sudan, wo zuerst Neave 1904 einen Fall fand. Es sind vornehmlich die Sennar- und Kassala-Provinz, wo inzwischen durch Cummins, Boushfield, Marshall & Thomson die Herde eingehend untersucht werden konnten, wo die Seuche nach Boushfield an einzelnen Plätzen einen epidemischen Charakter zeigt. 1908 zog sich dort auch ein Europäer eine rasch tödlich verlaufende Infektion zu. Es ist die Frage aufgestellt worden, ob vielleicht diese Sudan-Herde mit Kala-Azar-Herden in Abessinien in Zusammenhang stehen könnten.

Aus Madagascar beschrieb Robert 1906 einen mikroskopisch sichergestellten Fall.

In Süd-Afrika will Basset-Smith 2 Fälle gesehen haben, von denen der erstere die Krankheit dort erworben hatte (die Punktion war negativ), der zweite dort erkrankt war (Punktion verweigert).

Die Verseuchung gewisser Gebiete des Mittelmeerbeckens war bereits 1905 durch Pianese sichergestellt, der bei „Anaemia splenica infantum" in Süditalien die Erreger einwandfrei beschrieb und zu den Leishmanien stellte. Es dauerte mehrere Jahre, bis die Richtigkeit seiner Befunde und die weite Verbreitung der Krankheit im Mittelmeergebiet endlich erkannt wurde. Nicolle und seine zahlreichen Mitarbeiter stellten 1908/09 Kinder-Kala-Azar in Tunis fest. Dort hatte bereits Cathoire 1904 einen Einzelfall beobachtet. Durch die von Gabbi und seinen Schülern 1908 aufgenommenen Untersuchungen in Italien fand sich die Beobachtung von Pianese für Süd-Italien (besonders Calabrien, Sizilien, die äolischen Inseln) bestätigt. Selbst in Rom konnten (zuerst von Fulci & Basile) autochthone Fälle festgestellt werden.

In Algier fand es Lemaire 1911, in Tripolis Tashim 1910. Aus Malta sind mehrere Fälle von Critien, Babington & Baker beschrieben; aus Kreta stellte bereits 1907 Archer einen Fall fest.

Die schon wiederholt ausgesprochene Vermutung, daß auch Griechenland und benachbarte Inseln verseucht seien, bestätigte sich bald und die Zugehörigkeit der „Ponos" aus Spetza und der „Tzanaki" aus Hydra zur Kala-Azar ergaben die Befunde von Gabbi, Aravandinos & Michaelides; auf dem griechischen Kontinent (Peloponnes und Thessalien) selbst stellte es Christomanos zuerst fest*).

---

*) Nach dem klinischen Bilde nimmt er auch die Anwesenheit in Klein-Asien (Mytilene, Trapezunt) an.

In Triest hat Mauro (Malaria, Februar 1912) kürzlich einen Fall beobachtet. Aus Portugal sind 2 Fälle von Alvares & de Silva bekannt geworden.

Es ist aber wahrscheinlich, daß sich bei genauer Nachforschung auch noch andere Küstengebiete des Mittelmeers als verseucht erweisen werden.

Klinik.

Klinisch handelt es sich bei beiden Formen der Kala-Azar um eine akut oder chronisch verlaufende fieberhafte Anämie, die unter beträchtlicher Schwellung der Milz, evtl. auch der Leber, Neigungen zu Blutungen und gangränösen Prozessen, oft mit dysenterischen Erscheinungen verbunden, meist tödlich endet.

Die Inkubationszeit ist nicht genau festgestellt; nach Rogers dürfte sie 3 Wochen bis zu mehreren Monaten betragen. Die ersten Anfänge der Erkrankung zeigten sich meist durch das Auftreten eines unregelmäßigen Fiebers. Der Charakter dieses Fiebers ist sowohl zu Beginn als auch in späteren Stadien ein sehr wechselnder. In den ersten Wochen namentlich ist das Fieber oft von einem ausgesprochenen remittierenden Typus und Rogers hat zuerst auf die Form einer „doppelten Quotidiana" aufmerksam gemacht, die auch Chatterjee bei ziemlich frischen Fällen häufig fand; in anderen Fällen ist es von mehr kontinuierlichem Charakter und hält sich dann meist auf geringen Höhen. Nach den ersten Fieberwochen können vorübergehend fieberfreie Perioden auftreten und sich dies wiederholen, schließlich aber besteht dauernd Fieber bis zum Ende, nur daß es in Höhe und Charakter sehr stark schwanken kann.

Frühzeitige Symptome, außer dem Fieber, können nach Bentley Magendarmkatarrh, dysenterische Erscheinungen und vielleicht Pneumonie sein. Letzteres wird durch den Obduktionsbefund Castellanis bei einem an Pneumonie verstorbenen Singhalesen, der keine Milzveränderung zeigte, wahrscheinlich gemacht.

Während das Allgemeinbefinden anfangs, auch bei hohem Fieber, oft kaum gestört ist, bildet sich allmählich eine zunehmende Kachexie aus.

Die Schwellung der Milz ist ein Hauptsymptom der Erkrankung und schließlich erreicht das Organ oft eine Vergrößerung um das Vielfache des Normalen. Der Milztumor ist durch die Hervortreibung des Abdomens, besonders bei Kindern, sofort erkennbar. Auch die Leber kann in manchen Fällen beträchtlich schwellen und als Komplikation der Leberschwellung tritt dann auch Ascites auf; Rogers hat festgestellt, daß es sich dabei oft um eine besondere Lebercirrhose handelt.

Die Haut der Erkrankten, die sich hart und trocken anfühlt, zeigt oft charakteristische Veränderungen. Der Name Kala-Azar = schwarze Krankheit soll von einer eintretenden Dunkelfärbug der Haut herrühren. In zahlreichen Fällen — auch bei Eurasiern und Europäern — hat man sie aber nicht feststellen können. Wo sie vorhanden ist, beruht sie nach Leishman auf trophischen Veränderungen und nicht auf Ablagerungen von melanotischem Pigment. Dagegen sind andere Hauterscheinungen von vielen Seiten beschrieben worden. So nimmt die Haut oft eine „erdfarbene" Tönung an, die auch in Tunis von Nicolle & Cortesi beobachtet werden konnte. Die Haare werden oft brüchig und fallen aus. Eine papulöse Eru-

ption ist sehr häufig und kann dann einen großen Teil der Körperoberfläche bedecken, besonders oft sind Vorderarme, unterer Rumpf und Unterschenkel befallen; der papulöse Charakter kann durch intensives Kratzen verwischt werden (Smith). Flüchtige Oedeme der Haut, so an Knöcheln und an den Augenlidern, kommen ferner vor. Kleinere Ulcera sind vor allem in Indien an Knieen und Ellbogen (Donovan) gesehen worden; Christophers sah solche aus den schon beschriebenen Papeln hervorgehen. Auch große Ulzerationen, besonders an den Unterschenkeln und dem Fußrücken, zum Teil von gangränösem Charakter, sind beobachtet worden.

Hämorrhagien der Haut sind ein sehr häufiges Symptom beider Kala-Azar-Formen. Sie treten zunächst in Erscheinung als eine Purpura-Eruption, die in Gesicht und am Rumpf lokalisiert sein kann. Bald handelt es sich nur um punktförmige Blutungen, bald um Petechien bis zu größeren Hämorrhagien in Form breiter Ekchymosen, die nach Spagnolio besonders an Stellen eines Decubitus und den Augenlidern auftreten sollen.

Aber auch von seiten der Schleimhäute sind Blutungen sehr häufig. Oft finden sich erst bei der Obduktion hämorrhagische Stellen auf verschiedenen Schleimhäuten (Peritoneum, Pleura, Meningen), oft aber treten außer Zahnfleischblutungen Nasenbluten, Blutungen aus dem Magen-Darmtraktus in heftigster Weise auf, die tödlich enden können (s. unten). Christophers sah auch einen Todesfall durch eine ausgedehnte Hämorrhagie unter die Dura mater. Leishman nimmt an, daß diese tödlichen Ausgänge offenbar mit der für das letzte Stadium nachgewiesenen verminderten Koagulierbarkeit des Blutes zusammenhängen.

Außer den Blutungen sind gangränöse Prozesse sehr häufig; so ist ein fast konstantes, oft die unmittelbare Todesursache bildendes Symptom der klassisch-indischen Form eine fortschreitende nomaähnliche Gangrän der Mundhöhle, das „Cancrum oris“ der englischen Autoren. Dasselbe ist inzwischen auch bei der Kala-Azar des Mittelmeergebietes festgestellt worden. Nicolle, Cortesi & Levy sahen einen Fall, der besonders die Unterlippe betraf und zu einer Nekrose des Unterkiefers führte. Auf Malta scheint es nach Critien besonders bösartig zu sein und die Gangrän soll dabei oft auf Auge und Nase übergreifen. Christophers sah auch Todesfälle durch Noma der Vulva und Gangrän des Coecums.

Ein weiteres Symptom der infektiösen tropischen und infantilen Splenomegalie sind dysenterische Erscheinungen von seiten des Darms. Während im Anfang manchmal einfache diarrhoische Stühle auftreten, sind später schleimig-blutige Stühle bei beiden Kala-Azarformen sehr häufig und beschleunigen oft den terminalen Ausgang. Obwohl in den Stühlen öfters helminthische Parasiten, vereinzelt auch Amöben und Flagellaten gefunden wurden, ist durch den pathologischen Befund (s. später) der ätiologische Zusammenhang des Prozesses mit der causa nocens zweifellos sichergestellt. Die Anwesenheit charakteristischer Ulcera des Darmtraktes mit Parasitenbefund bewies dies; Christophers sah einen Todesfall durch Peritonitis infolge von Perforation eines solchen Ulcus.

Von seiten der Respirationstraktes bestehen oft Komplikationen in Form von Bronchitis, Pleuritis, Pneumonie (s. oben). Das Herz zeigt meist keine wesentlichen Veränderungen, der Puls

ist klein und im Fieber mäßig beschleunigt. Das Urogenitalsystem ist meist normal, desgleichen das Nervensystem. Doch gibt SPAGNOLIO auf Grund von Beobachtungen in Messina an, daß die befallenen Kinder eine stille und weinerliche Stimmung zeigen. Schmerzen in den Beinen sollen nicht nervöser Natur sein, sondern nach ROGERS in den Röhrenknochen sitzen und auf der krankhaften Veränderung des Knochenmarks beruhen.

Mit dem Fortschreiten der Krankheit kommt es zu einer hochgradigen Abmagerung besonders bei den chronisch verlaufenden Fällen.

Das Blut zeigt Abnahme des Hämoglobingehaltes, mäßige Verminderung der Erythrocyten, dagegen oft ein charakteristisches Verhalten der Leukocyten. Hierher gehört vor allem, wie bei den meisten Protozoenkrankheiten, eine relative Vermehrung der großen Mononukleären. ROGERS hat zuerst darauf hingewiesen, daß die Gesamtzahl der Leukocyten bei der indischen Form des Kala-Azar bedeutend vermindert ist und bis auf 1:4000 rote Blutkörper herabsinken kann. Er hält einen Index von 1:1500 bereits für diagnostisch ausschlaggebend gegenüber anderen fieberhaften Erkrankungen. Die Abnahme geschieht besonders auf Kosten der polynukleären Formen. Während des Vorhandenseins eitriger Prozesse kann die Leukocytenzahl steigen und sogar die Norm erheblich übersteigen. (ROGERS hat dies zu therapeutischen Versuchen verwertet.) Während verschiedene Autoren die Leukopenie auch für die Mittelmeer-Kala-Azar bestätigen konnten, sahen JEMMA, DI CRISTINA & CANNATA auch Fälle mit Leukocytose. (Bekanntlich ist das Blutbild bei kleinen Kindern überhaupt sehr labil.) PIANESE, der ja die Krankheit im Mittelmeergebiet neben der Anaemia pseudoleucaemica der Kinder zuerst richtig erkannte, glaubt, daß man beide Prozesse differentialdiagnostisch durch das Blutbild unterscheiden kann. Das Blutbild bei Leishmaniasis infantum ist nach ihm: Leukopenie mit Lymphocythämie ohne Normoblastenreaktion, mittelstarke Anämie; bei Anaemia pseudoleucaemia dagegen: Hyperleukocytose (Lymphocytose, Myelocytose oder gemischte Form); Normoblastenreaktion; im ganzen starke Anämie.

ARCHIBALD fand im Sudan eine Abnahme der Alkalinität des Blutserums.

Was die Dauer der Erkrankung betrifft, so gibt es akut und chronisch verlaufende Fälle; so kann sie zwischen 3 Monaten und 1—2 Jahren schwanken. Es scheinen auch noch länger dauernde Fälle vorzukommen.

Die Prognose ist in allen Fällen eine schlechte. Es mehren sich aber in der letzten Zeit die Meldungen sicher beobachteter Heilungen. So berichten JAMES, MANSON, NICOLLE & LEVY, SPAGNOLIO über solche Fälle. Ein Teil der Erkrankten war vorübergehend therapeutisch (besonders mit Atoxyl) behandelt worden. Die Tatsache der Spontanheilungen gewinnt aber gerade für die Plätze, wo die Krankheit endemisch herrscht, erhöhte Bedeutung, ist es doch nicht ausgeschlossen, daß z. B. gerade im Mittelmeergebiet zahlreiche Kinder im frühesten Stadium die Krankheit (eventuell in ganz leichter Form) durchmachen und später immun werden. Gerade die sporadischen Fälle, wo Erwachsene, die nicht im betreffenden Gebiet aufgewachsen waren, erkrankten und zum Teil sogar unter

besonders akutem Verlauf (China, Kreta, Sudan etc.), lassen solche Vermutungen aufkommen. Das führt uns zur Betrachtung des Alters der meist von der Krankheit Befallenen. Während in Indien, im Sudan und zum Teil in China die Mehrheit der Fälle „jugendliche Erwachsene" zu sein scheinen, ist die Kala-Azar des Mittelmeergebietes hauptsächlich eine Krankheit des Kindesalters (1.—4. Jahr).

Es sind aber auch aus diesen Gebieten eine Reihe von Fällen Erwachsener vorgekommen, die gerade von obigem Gesichtspunkte aus epidemiologisch sehr wichtig sind. Aus Rom (Fulci & Basile), Sizilien und Kalabrien (Gabbi), Griechenland (Christomanos), Kreta (Archer), Malta (Babington), Tripolis (Tashim) sind Fälle Erwachsener bekannt. In China scheint die Krankheit zum Teil sich wie im Mittelmeergebiet hauptsächlich als Kinder-Kala-Azar zu zeigen, aber es erkranken auch zahlreiche Erwachsene daran (Marchand, Martini, Basset-Smith).

Das Geschlecht der Befallenen schwankt in den verschiedenen Gebieten, bei den Erwachsenen scheinen vielfach die Männer sehr stark zu überwiegen. Rassenunterschiede scheint die Krankheit nicht zu machen; auch Europäer werden befallen und der Verlauf bei verschiedenen war sogar besonders akut.

Was die Jahreszeit des Auftretens betrifft, so wurden in Assam die meisten Neuerkrankungen zur Regenzeit (April bis Juni) beobachtet, in Sizilien von Spagnolio besonders im Frühling.

Die Erkrankung trat in Assam und anderen Orten vielfach als eine familiäre auf und das führte schon dazu, vor allem eine Infektion innerhalb der Häuslichkeit anzunehmen. Das Nähere darüber soll bei dem Uebertragungsmodus besprochen werden.

Pathogenese und Diagnose.

Es ist bereits oben erwähnt, daß zuerst Leishman die Protozoennatur von gewissen Gebilden erkannte, die bei tropischer Splenomegalie gefunden wurden und daß seine Angaben von Donovan, Marchand, Bentley, Christophers, James u. a. bestätigt werden konnten.

Diese Protozoen sind zweifellos die Erreger und finden sich in zahlreichen Organen der Erkrankten. Am deutlichsten lassen sie sich in Ausstrichpräparaten erkennen, die nach einer der Methoden zur Erreichung der Romanowsky-Färbung behandelt sind.

Man erkennt sie darin als kleine, ca. 2—4 μ große, 1—1,5 μ breite rundliche oder ovale Gebilde, die 2 Kerne enthalten, einen größeren rot sich färbenden und einen kleinen stabförmigen dunkelviolett tingierten. Diese Parasiten — die genaue Morphologie und Biologie s. unten — liegen meist in Zellen eingeschlossen in einer Anzahl von ganz wenigen bis zu ungeheuren Mengen. In Ausstrichpräparaten findet man auch stets — oft durch das Platzen der Zellen hervorgerufen — freie Parasiten. Nachdem die Natur der Gebilde erkannt war, ist ihr Nachweis zur Stellung der Diagnose unbedingt erforderlich.

Die Diagnose der Erkrankung in vivo kann auf verschiedene Weise gestellt werden:

1. Durch Milzpunktion: Im Milzpunktionssaft lassen sich in Ausstrichpräparaten in weitaus den meisten Fällen die Parasiten in größerer oder geringerer Zahl nachweisen. Die Milzpunktion

kommt daher, trotz ihrer eventuellen Gefahr, zur Diagnosestellung in erster Linie in Betracht.

2. Durch Leberpunktion: Die ungefährlichere Leberpunktion sichert gleichfalls in zahlreichen Fällen den Nachweis der Parasiten.

3. Durch Untersuchung des peripheren Blutes: In jedem Stadium der Erkrankung können eventuell Parasiten im peripheren Blut gefunden werden. Besonders häufig finden sie sich darin in den letzten Tagen vor dem Tode. Man findet sie dann eingeschlossen meist in polynukleären und großen mononukleären Zellen. Nach DONOVAN ist die Diagnose aus dem Blut in der Mehrzahl von leichten und schweren Fällen zu stellen; bei 59 untersuchten Fällen in allen Stadien hat er 55 (93,22 Proz.) positive gehabt. Die von anderen Autoren gefundenen negativen Ergebnisse liegen nach ihm nur an mangelhafter Technik. Wegen der Wichtigkeit dieser Art der Diagnose seien deshalb DONOVANS technische Angaben hier angeführt.

Nach Reinigung eines Fingers wird dessen Kuppe zuerst ca $^1/_2$ Minute abgepreßt, damit möglichst viele Leukocyten dann in den Tropfen gelangen, es wird dann mit einer Feder eingestochen und ein Ausstrich in der üblichen Weise angefertigt, daß das Ende des Ausstrichs, das die Leukocyten enthält, vollkommen auf den Objektträger gelangt. Es genügt dann die Untersuchung dieses leukocytenhaltigen Endes. Aber nicht immer gelingt die Durchsicht nur eines einzigen Ausstriches, sondern es müssen manchmal an verschiedenen Tagen solche angefertigt und untersucht werden, bis die Diagnose gesichert ist.

DONOVAN glaubt, daß bei ganz frischen Fällen, etwa während des ersten Monats, die Blutdiagnose versagen dürfte; bei Fällen mit hohem Fieber, bronchopneumonischen oder dysenterischen Erscheinungen seien die Parasiten aber stets zu erwarten, und zwar in Zahl von 4—5 pro Ausstrich; kurz vor dem Tode bis zu 20—30 pro Ausstrich. Bei Fieber allein sollen sie hauptsächlich in polynukleären Leukocyten, bei Fällen mit Diarrhöen in Makrophagen endothelialen Ursprungs aus Milz und Knochenmark enthalten sein. In letzteren sind sie stets gut erhalten, im Gegensatz zu den Parasiten in Polynukleären. In Lymphocyten und Eosinophilen fand DONOVAN niemals Parasiten; PATTON hat einmal einen in einem Eosinophilen gesehen. MARSHALL fand neuerdings im Sudan in 13 von 15 Fällen (86,8 Proz.) im peripheren Blut Parasiten, und zwar meist in Mononukleären.

Durch Zentrifugieren von Blut und Untersuchen der Leukocytenschicht erhielt ROGERS einige Male positive Resultate.

NOVY glaubt, auf Grund seiner Resultate bei Hunden (s. S. 438), daß bei Kala-Azar der Kinder die Diagnose aus dem Blut durch Anlegen zahlreicher Kulturen mit größeren Blutmengen (ca. 10 ccm) vielleicht von praktischem Wert sein könnte. Versuche dieser Art in größerem Maßstabe wären deshalb schon, besonders bei frischen Fällen, wichtig, um festzustellen, ob das Virus im Blute kreist.

4. Im Knochenmarke konnte sie in vivo DONOVAN dadurch nachweisen, daß er mit einem Bohrer den Tibiakopf, oder noch besser den knöchernen Teil einer Rippe (unter Lokalanästhesie oder Narkose) anbohrte. Besonders in letzterem fand er die Leishmanien zahlreich.

5. In der Haut sind sie in Geschwüren und ihrer Umgebung, sowie in nicht ulzerierten Papeln von DONOVAN & CHRISTOPHERS

gefunden worden; letzterer fand sie besonders in Zellen innerhalb des die Ulzeration umgebenden Granulationsgewebes.

6. Durch Reizung der Haut mit Crotonöl verursachten früher schon Manson & Low Ulzerationen und suchten darin vergeblich nach Leishmanien. In Tunis konnten Nicolle & Conte, sowie Cortesi & Levy durch Blasenpflaster Hautblasen erzeugen, in denen sie innerhalb von großen Mononukleären Parasiten nachweisen konnten.

7. In Lymphdrüsen, die Hautaffektionen benachbart waren, fand Christophers in 2 Fällen Parasiten, er sah sie in großen Zellen im Lymphsinus und in Stromazellen des Lymphgewebes. Neuerdings hat Cochran in China die Drüsenexstirpation unter Lokalanästhesie und ihre Untersuchung auf Leishmanien mit Erfolg angewandt; er hatte in 7 Fällen jedesmal positive Resultate und empfiehlt daher die Methode speziell für die Untersuchung von Kindern.

8. In den Faeces, und zwar in Schleimflocken bei dysenterischem Stuhl fanden Rach & Zarfl bei einem aus Taschkent stammenden Fall in Wien, später auch Critien in Malta, die Parasiten. Früher hatten verschiedene Autoren darin vergeblich darnach gesucht.

9. Versuche, durch Komplementbindung Kala-Azar zu diagnostizieren, machten jüngst Makkas und Pappassotiriou mit günstigem Erfolge. Nachdem sie festgestellt hatten, daß Antigene von syphilitischer Leber und Meerschweinchenherz, die bei Syphilis und Malaria positive Reaktion gaben, bei 3 Fällen von „Ponos" negativ wirkten, machten sie einen wäßrigen Extrakt aus einer Ponosmilz als Antigen.

Die Reaktion hiermit war bei 5 Fällen von Ponos, 3 Fällen von Syphilis und 2 von Malaria positiv. Die Autoren nehmen daher an, daß durch gleichzeitige Anwendung des Kala-Azar und des Syphilisantigens die Diagnose gestellt werden könne (besonders da ja Malariafälle durch die mikroskopische Untersuchung und die Fieberkurve ausgeschlossen werden können).

Pathologische Anatomie.

I. Die Verteilung der Parasiten im Körper.

Am reichlichsten finden sich die Parasiten meist in Milz, Leber und Knochenmark.

a) In der Milz finden sie sich hauptsächlich in großen mononukleären Zellen. Marchand, Ledingham & Pianese hielten die befallenen Zellen hauptsächlich für Pulpazellen. Christophers hat zuerst eingehend nachgewiesen, daß es sich in der Hauptsache um Zellen endothelialen Ursprungs handelt. (Tafel, Fig. 1.)

b) In der Leber sind es gleichfalls hauptsächlich Endothellzellen, die befallen sind. Nach Marchand & Ledingham ist ein Teil dieser in den Pfortaderkapillaren befindlichen Zellen jedenfalls von der Milz eingeführt worden, während viele Bilder indes auch für eine Beteiligung der Endothelzellen der Pfortaderkapillaren bei der Bildung der großen Zellkörper sprachen.

c) Im Knochenmark sind sie nicht immer so zahlreich, wie in Milz und Leber. Nach Christophers liegen sie meist in großen

Mononukleären, vereinzelt in Polynukleären und fein granulierten Myelocyten. (Tafel, Fig. 2.)

d) In Drüsen sind sie sehr häufig nachzuweisen, sowohl in Mesenterialdrüsen als oberflächlichen Drüsen (s. oben S. 427).

e) In den Lungen-Endothelien sind sie in manchen Fällen recht zahlreich.

f) In den Hoden werden sie manchmal in den Kapillaren gefunden; sie können daselbst sogar ziemlich zahlreich sein.

g) In den Nieren können sie besonders in den Gefäßschlingen der Glomeruli vorkommen.

h) In der Haut sind sie, wie oben bereits erwähnt, in Papeln und Ulzerationen und ihrer Umgebung gefunden worden.

i) In der Schleimhaut des Dickdarms und Dünndarms fanden sie MANSON & LOW bereits 1904 in Ulzerationen und CHRISTOPHERS gleichfalls in solchen und besonders zahlreich manchmal im Granulationsgewebe der typischen Läsionen.

k) Von anderen Organen ist der Befund im Blut, besonders im Endstadium, bereits erwähnt worden und so erklärt es sich, daß auch post mortem in manchen anderen Organen, wo Blutungen stattgefunden haben, sich Parasiten fanden, hier seien besonders die Hirnhäute und das Gehirn genannt.

l) In den Muskelfasern von Larynx, Oesophagus, Psoas, Levator ani, Pectoralis und Intercostalmuskeln hat CHRISTOPHERS besonders sorgfältig nach Parasiten gesucht, ohne solche zu finden. Dagegen fand sie VISENTINI neuerdings auch in peripheren Muskeln. (Diese Befunde sind wichtig wegen der Leishmania-ähnlichen Entwickelungsstadien von Schizotrypanum cruzi in den peripheren Muskeln.)

Es ist demnach festgestellt, daß die Erreger der Kala-Azar hauptsächlich in Endothelzellen von Milz, Leber, Knochenmark schmarotzen, aber auch in zahlreichen anderen Organen — vereinzelt wohl in allen — vorkommen können.

II. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen

entsprechen naturgemäß den Hauptinvasionsherden der Parasiten. Wenn auch die pathologische Anatomie der Kala-Azar noch in verschiedenen Punkten lückenhaft ist, so liegen doch bereits eine Reihe gründlicher Untersuchungen, so besonders von CHRISTOPHERS, ROGERS, LEISHMAN, PIANESE, VISENTINI vor.

Die charakteristischsten Veränderungen erleidet die Milz, die in fast allen Fällen enorm vergrößert ist. Sie ist meist von fester Konsistenz und dunkelrot gefärbt, die Kapsel kann verdickt sein. Mikroskopisch fand VISENTINI bei Kinder-Kala-Azar eine leichte Fibroadenitis, Vermehrung des elastischen Gewebes, Veränderungen des Milzgewebes, starke blutige Infiltration und enorme Erweiterung der Sinus, an einigen Stellen fettige Degeneration der Zellen des Retikulums und der Endothelien.

Die parasitenhaltigen Zellen sind, wie erwähnt, hauptsächlich Endothelzellen der Kapillaren, die durch zahlreiche Parasiten enorm vergrößert sein können; besonders CRISTOPHERS konnte solche Zellen in großer Zahl in der Milz nachweisen. In Schnitten finden sich dann

auch parasitenhaltige Protoplasmaschollen solcher zugrunde gegangener Zellen, eventuell auch vereinzelt scheinbar freiliegende Parasiten.

Die Leber ist nicht konstant vergrößert und nie in dem Grade, wie die Milz. Christophers fand auch hier außer einer Atrophie der Leberzellen eine enorme Menge von „Makrophagen" ähnlich den in der Milz gefundenen Zellen. Visentinis Befunde bei Kinder-Kala-Azar sind hauptsächlich fettige Degeneration, an einigen Stellen mit schwerer Atrophie der Leberzellen; beginnende Bindegewebshyperplasie und leukocytäre Infiltration von Kapillaren, besonders eine perivaskuläre Infiltration. — Eine ausgeprägte fettige Degeneration der Leber sah auch Brahmachari einmal in Indien.

Daß manchmal klinische Erscheinungen einer Lebercirrhose auftreten, ist bereits erwähnt. Rogers hat eine solche von ganz charakteristischer Beschaffenheit bei besonders chronischen Fällen festgestellt, sie ist von einem besonderen intralobulären Typus von gleichmäßiger Verteilung und bei einer glatten Oberfläche des Organs.

Das Knochenmark der großen Röhrenknochen kann eine rötliche bis dunkelrote Verfärbung annehmen. Man findet darin zahlreiche Parasiten in den oben näher beschriebenen Zellen.

Die Nieren und Nebennieren können nach Scordo gleichfalls fettig degenerieren.

Die Veränderungen des Darmes, die zu den dysenterischen Erscheinungen Anlaß geben, haben naturgemäß besonders interessiert. Christophers fand in Schnitten vom Dickdarm, daß vor der Ulzerierung Granulationsgewebe in der Mucosa neu gebildet wird, die so ganz durch neugebildetes Gewebe ersetzt werden kann. Dieses ergreift dann die Krypten und die Oberfläche des Epithels, zerstört sie und bildet entweder wuchernde Granulationen wechselnder Größe oder es verfällt der Nekrose und führt so zur Bildung von Geschwüren, die bis zur Muscularis gehen können. Christophers konnte außer im ulzerierten Gewebe selbst, auch in den Granulationen und in Schleimhautausstrichen in den frühen Stadien der Infiltration Parasiten in großer Zahl nachweisen. Er zieht Vergleiche zwischen dieser Gewebsneubildung und Geschwürbildung und den ähnlichen Veränderungen der Haut bei der Orientbeule.

Die Lungen zeigen oft pneumonische und pleuritische Veränderungen, die terminale Bedeutung haben können.

Hämorrhagien (s. oben) sind in den verschiedensten Organen festzustellen und können den Tod herbeiführen. In Fällen mit septischer Komplikation (Noma) finden sich auch manchmal Infarkte in Organen.

Das Charakteristische der Erkrankung ist also das Wuchern der Parasiten in großen einkernigen Zellen verschiedener Organe und die dadurch bedingten degenerativen Veränderungen in diesen.

Christophers denkt sich dabei den Infektionsweg folgendermaßen: Die Parasiten werden von Endothelzellen visceraler und bestimmter anderer Kapillaren aufgenommen — oder dringen in sie ein; Bildung von Granulationsgewebe. Die Endothelzellen nehmen an Zahl zu und werden mehr und mehr mit Parasiten angefüllt (Makrophagen). Die Zellen verfallen schließlich der Nekrose und erscheinen als Blasen, gefüllt mit großen Mengen von Parasiten. Vielleicht platzen dann

diese Zellen und die darin enthaltenen Parasiten, die keine Spur intracellulärer Verdauung zeigen, werden frei, um neue Zellen zu befallen.

Morphologie und Biologie der Erreger.

Nomenklatur. Nach der Entdeckung der Erreger durch LEISHMAN & DONOVAN erkannte zuerst ROSS mit Bestimmtheit den Erreger als eine neue Protozoenart an und benannte ihn Leishmania donovani. LAVERAN & MESNIL, denen von DONOVAN Präparate eingesandt waren, hielten die blauen runden Scheiben, in denen man öfters die Parasiten findet, für veränderte rote Blutkörper und benannten die Gebilde wegen ihrer Aehnlichkeit mit Piroplasmen als Piroplasma donovani. Sie hielten mit DONOVAN noch längere Zeit bestimmt an dieser Auffassung fest, trotz zahlreicher Einwände von ROSS. Nachdem der Irrtum festgestellt, sollte — auch nach den Bestimmungen der Intern. zool. Nomenklatur-Kommission — der irreführende, falsche Name überhaupt nicht mehr, auch nicht als Synonym, gebraucht werden*). Durch diese Bezeichnung wohl ist es erst jüngst vorgekommen, daß CARDAMATIS die von NOCARD beschriebenen Hundepiroplasmen mit der Hundeleishmania zu einem Zyklus „komponiert" hat.

Für den Erreger der Kinder-Kala-Azar, der im Körper des erkrankten Menschen von obigem morphologisch nicht zu unterscheiden ist, hat NICOLLE den Namen Leishmania infantum vorgeschlagen. Da die Uebertragbarkeit auf Tiere und die richtige Züchtung in der Kultur bei Leishmania donovani bisher nicht gelungen ist, muß die Aufstellung dieser neuen Art bis jetzt als berechtigt angesehen werden.

Schwierigkeiten macht es allerdings, wohin man die Kala-Azar-Erreger anderer Gegenden zu stellen habe, besonders bei dem Erreger der Sudan-Kala-Azar, der auf Affen und nicht auf Hunde übertragbar war. Ohne schon jetzt ihn als besondere Art anzusehen, will ich ihn der Unterscheidung wegen hier als „Leishmania des Sudans, sudanense" aufführen; auch die Leishmania Transkaukasiens scheint different von Leishmania donovani.

Morphologie der Kala-Azar-Erreger im menschlichen Körper. Im Körper des Menschen verhalten sich die obengenannten Parasiten ganz gleich. In ungefärbten Präparaten erscheinen sie als ovale, unbewegliche, stark lichtbrechende Gebilde, in denen eine genauere Struktur kaum zu erkennen ist. Ihre Größe beträgt ungefähr 2—4 μ zu 1,5—2 μ Breite.

Die Darstellung und Erscheinung der Gebilde gelingt am besten in Ausstrich- oder Tupfpräparaten aus den befallenen Organen und ihre Färbung nach der Romanowskymethode. Zum Studium genauer Kerndetails empfehlen sich auch besonders in Sublimat-Alkohol feucht fixierte und mit Eisenhämotoxylin bzw. der Giemsafärbung für Feuchtpräparte behandelte Präparate. Auch in Organschnitten sind die Körperchen bei Hämatoxylin-Eosinfärbung bereits gut zu erkennen und besonders eine Orientierung betr. der Wirtszellen kann definitiv nur in Schnitten erfolgen. CHRISTOPHERS und FÜLLEBORN haben früher schon Romanowskyfärbung bei solchen Schnitten erreicht; neuerdings dürfte auch die GIEMSAsche Methode für Schnitt-

*) Man findet ihn noch 1908 bei MESNIL, M. NICOLLE und REMLINGER.

färbung besonders mit heranzuziehen sein, doch ist darauf schon bei Fixierung des Materials zu achten.

Bei der Romanowskyfärbung zeigen die Körperchen ein sich blau tingierendes Protoplasma. In frischen Präparaten färbt es sich homogen, manchmal mit einem Stich ins Rötliche. Bei post mortem angefertigten Ausstrichen erscheint es manchmal vakuolisiert und enthält helle ungefärbte Stellen, dies dürfte zum Teil auf Degeneration beruhen.

Die Parasiten sind zweikernig. Der Hauptkern liegt meist dicht am Rande, bei ovalen Formen an einem Ende, und erscheint rundlich, hellrot sich färbend, oft von etwas aufgelockertem Bau; ein Karyosom ist nicht darin darstellbar. Die Größe beträgt ungefähr $^1/_4$—$^1/_5$ der gesamten Zellgröße.

Der zweite Kern liegt dem ersten gegenüber, mehr mitten im Protoplasma und erscheint als ein violettrot bis schwarzviolett sich färbendes Pünktchen oder Stäbchen, in letzterem Falle meist schräg gestellt.

Diese Zweikernigkeit, vor allem auch die verschiedene Form, Größe und Tingierbarkeit der Kerne hatte bereits Leishman vermuten lassen, daß die kleinen Kerne „Blepharoblasten" seien und die Parasiten Beziehungen zu den Trypanosomen hätten.

Von weiteren Eigentümlichkeiten fand zuerst Christophers in der Nähe der Blepharoblasten eine hellere, sich oft rötlich färbende Stelle; ferner fand er in manchen Parasiten, besonders in größeren, ein weiteres Strukturdetail, nämlich eine feine, sich dunkel färbende Linie, die in der Nähe des Blepharoblasten entspringt. Er bildet auch eine solche Zelle bereits ab. Später konnten auch andere ähnliche Gebilde in der Nähe der Blepharoblasten (Novy, Mesnil, Nicolle & Remlinger) bei aus den Körpern stammenden Leishmanien feststellen und die Natur dieser Gebilde als „Rhizoplast" sichern.

Die Parasiten vermehren sich nach dem Schema der Zweiteilung; zuerst teilen sich in dem rundliche Gestalt annehmenden Parasiten die beiden Kerne, dann das Protoplasma in der Längsrichtung und es resultieren zwei neue Parasiten daraus. Bei Verzögerung der Protoplasmadurchschnürung können auch einmal 3—4 Kernpaare in einem großen runden Parasiten gefunden werden.

Die Parasiten sind Zellschmarotzer; die befallenen Zellen sind, wie bereits ausführlich S. 427 beschrieben worden, hauptsächlich Endothelzellen; aber auch andere Zellen können befallen werden [z. B. polynukleäre Leukocyten, eosinophile Zellen, Myelocyten] (Phagocytose?).

In Ausstrichen findet man die Parasiten oft nicht in Zellen liegen, sondern zu mehreren in runden blau tingierten Scheiben, die sie wie eine Zoogloeamasse einhüllen. Diese Scheiben haben früher zu Verwechslung mit roten Blutkörpern (Laveran & Mesnil, Donovan) Anlaß gegeben. Christophers sagt schon 1904, daß die blauen Scheiben, die die Parasiten enthalten, zweifellos meist Teile von abgebröckeltem Zellprotoplasma von großen Mononukleären und besonders von Makrophagen seien.

Freiliegende Parasiten sind in Schnitten mit Bestimmtheit noch nicht nachgewiesen worden. Es ist auch wahrscheinlich, daß die in Ausstrichpräparaten von Organen und Blut gefundenen freien

Parasiten aus zerstörten Zellen stammen. Wenn in einer Zelle die Zahl der Parasiten so angewachsen ist, daß eine weitere Ausdehnung derselben nicht möglich ist, so wird es, wie Christophers (s. S. 430) annimmt, zur Zerstörung derselben kommen und die Parasiten neue Zellen befallen.

Verhalten der verschiedenen Parasiten außerhalb des menschlichen Körpers.

(Kultur, Arthropoden, Tierversuche, spontanes Vorkommen bei Tieren.)

Bei der Betrachtung des Verhaltens außerhalb des Körpers müssen wir Leishmania donovani und infantum, sowie die des Sudans, getrennt voneinander betrachten.

A. Leishmania donovani.

1. Kultur.

Schon bald nach der Entdeckung der Erreger konnte L. Rogers berichten, daß es ihm gelungen war, in durch Punktion steril gewonnenem Milzsaft, dem er zur Verhinderung der Gerinnung etwas Natrium-citricum-Lösung zugesetzt hatte, eine Vermehrung der Leishmania unter Bildung von Flagellatenformen zu beobachten. Diese Entdeckung konnte bald von Christophers, Chatterjee, Leishman & Statham u. a. bestätigt werden und namentlich Christophers & Rogers selbst gaben bald morphologische genaue Details der Befunde.

Die Technik des Rogersschen Verfahrens besteht darin, daß die 10-proz. Natrium-citricum-Lösung in Mengen von 1—2 ccm in der Spritze sich befindet, mit der dann die Milzpunktion gemacht wird. Der aufgesogene Milzsaft wird mit der Lösung umgeschüttelt und dann in sterilen Röhrchen am besten bei 22° aufbewahrt. Rogers fand bald, daß ein schwaches Ansäuern der Lösung mit Zitronensäure das Wachstum begünstigt (er dachte dabei an die saure Reaktion des Insektenmagen-Inhaltes).

In dieser Kultur sieht man manchmal oft schon nach 24 Stunden die oben beschriebene hellrötliche Zone am Blepharoplast deutlicher werden und bald entsteht aus ihr ein rotes fadenähnliches Gebilde, aus dem die spätere Geißel entsteht. Fig. 4—8 der Tafel, nach Originalpräparaten von Rogers, zeigen die wichtigsten Phasen dieser Bildung; bereits in Fig. 7 ist die entstehende Geißel deutlich differenziert. Am 2.—3. Tage findet man die Parasiten als um das 2—3-fache der ursprünglichen Größe herangewachsene runde Kugeln in Häufchen von 4—6 und mehr zusammenliegen und vereinzelte dieser runden Formen zeigen schon Geißeln (Fig. 8). Der Hauptkern zeigt eine zunehmende Auflockerung in einzelne Chromosome. Es kommen zweifellos schon Teilungen dieser Stadien vor, aber die Hauptvermehrung setzt erst ein, nachdem die Parasiten zu länglichen Flagellaten geworden sind. Man kann in der gleichen Kultur 2 Arten von Flagellaten unterscheiden: 1) breitere, ovale, an dem geißellosen Ende etwas zugespitzte, mit rötlichem, granuliertem Protoplasma (Tafel, Fig. 9); 2) ganz schmale, schlanke Formen mit hellem, blauem, wenig vakuolisierendem Protoplasma (Tafel, Fig. 10—12).

Beide Arten haben die Geißel an dem Ende, dem der Blepharoplast nahe liegt, und zwar entspringt diese aus seiner Nähe aus dem Rhizoplast und verläuft direkt an dem hinteren Ende frei aus dem Körper; es zeigt sich keine Spur von undulierender Membran.

Die Größe der Flagellaten beträgt bis ca. 15—20 μ zu 2—4 μ Breite.

Die Flagellaten sind demnach weder Trypanosomen noch Crithidien, sondern entsprechen Leptomonasformen (s. die Definition im Kapitel „Trypanosomen").

Die Teilung der Flagellaten geschieht, wie die der Parasiten im Körper, nach dem Schema der Längsteilung. Zuerst beginnt der Blepharoplast und die Geißel sich zu teilen, dann folgt der Hauptkern und dann die Protoplasmadurchtrennung.

Durch die fortwährende Teilung der Flagellaten kommt es bald zu Rosetten von Parasiten, deren Geißeln alle nach dem Zentrum gerichtet sind. Besonders vom 5. Tage ab kann man große Mengen solcher Rosetten sehen.

Später findet man wieder Degenerationsformen, wobei sich die Flagellaten wieder in geißellose runde, zweikernige Gebilde umgeformt haben. Wenn die Kulturen mit Bakterien verunreinigt sind, tritt besonders rasch solche Degeneration ein. Ueber die längste Lebensdauer reiner Kulturen existieren leider wenig bestimmte Angaben. Leishman sah Beweglichkeit bis zu 4 Wochen, worauf sie abstarben. Eine Weiterimpfung gelang Rogers scheinbar nicht. Leishman gibt an: „Es gelang mir wiederholt ihre Vermehrung und Entwicklung in einer ersten und zweiten Abimpfung zu beobachten, welche durch Zusatz einer Spur von Originalkultur zu frisch mit Zitronensäure versetztem Menschenblut angelegt wurden. Absterben und Verschwinden der Parasiten erfolgte jedoch in der Subkultur rascher als in den Originalkulturen."

Bei höheren Temperaturen ist das Wachstum schlechter, anaërobe und unter Sauerstoff gehaltene Kulturen wachsen nicht. Die Kultur auf Novys Blutagar gelang Rogers nicht, auch Kulturen auf diesem von Nicolle vereinfachten Nährboden (sog. N.N.N.-Agar s. später) mißlangen mit der indischen Kala-Azar, soweit Versuche bekannt geworden sind, zahlreichen Untersuchern. Erst neuerdings ist Row die Kultur auf N.N.N.-Agar bei einem Fall in Bombay aus Milzsaft gelungen und er erhielt 4 Subkulturen. Damit wird ein Hauptargument für die Trennung der Arten fallen müssen.

Es ist dringend zu wünschen, daß Versuche der Züchtung in dieser Hinsicht nochmals in großem Maßstabe vorgenommen werden, um zu entscheiden, ob hier wirklich ein prinzipieller Unterschied gegenüber den Leishmanien besteht.

2. Beziehungen zu Arthropoden.

Das epidemiologische Verhalten der Krankheit in Indien ergab, daß die Infektion eine „Hausinfektion" sein müsse, das bewies das familiäre Auftreten, dafür sprach auch die Erkrankung einiger Europäer, bei denen Verkehr mit Kuliweibern, die zum Teil an Kala-Azar erkrankten, nachgewiesen werden konnte. Es lag daher der Gedanke nahe, daß stechende Insekten die Ueberträger seien. Rogers hat zuerst die Wanze verdächtigt, erhielt aber bei Versuchen nur negative Resultate. Patton hat dann die Versuche in größerem Maß-

stabe aufgenommen. Er ließ die betreffenden Insekten an Leuten in den letzten Stadien saugen, also zu einer Zeit, wo sicher Parasiten im Blut vorhanden waren. Er fand, daß in Pediculus corporis, Culex fatigans, Anopheles stephensi, Stegomyia sugens, Ornithodorus moubata keine Parasiten zu finden waren, einige Zeit nachdem sie gesogen hatten. In Pediculus capitis sah er mehrmals unveränderte Parasiten. Dagegen erhielt er in Cimex rotundatus (macrocephalus) eine Weiterentwicklung in mehreren Fällen. Bereits 3 Tage nach dem Saugen waren Flagellaten vorhanden, die sich von den Kulturformen der Leishmania durch nichts unterschieden. Es kam auch zur Rosettenbildung. Die Entwicklung fand in männlichen und weiblichen Wanzen statt.

Damit war die Vermutung, daß die Wanze der Ueberträger der indischen Kala-Azar sei, in höchstem Grade wahrscheinlich gemacht.

DONOVAN prüfte die Versuche dreimal an günstigen Fällen nach, ohne ein positives Resultat zu erhalten. Daß aber PATTON eine Verwechslung mit harmlosen Flagellaten vorgekommen sei, erscheint trotzdem sehr unwahrscheinlich, da DONOVAN in 200 unverdächtigen Wanzen keine Flagellaten sah*).

DONOVAN sprach die Vermutung aus, daß vielleicht ein anderes blutsaugendes Insekt der Ueberträger sei, nämlich der in Madras sehr verbreitete Conorhinus rubrofasciatus. Beweise dafür sind noch nicht erbracht.

3. Impfung von Versuchstieren und Vorkommen bei Tieren.

Versuche, Tiere mit Milzsaft an Kala-Azar Verstorbener zu infizieren, liegen aus Indien verschiedene vor. So impfte MACKIE 7 Macacus sinicus, und zwar subkutan, intraperitoneal in Milz und Leber, intravenös, intrastomachal und intrarectal; ferner 1 Ziege 2 Kaninchen, 2 Ratten, 2 Tauben subkutan; 2 Meerschweinchen intraperitoneal. Die Tiere wurden die ersten 5 Wochen täglich untersucht, dann noch 6 Monate beobachtet, aber ohne jede Ergebnisse.

PATTON impfte 3 junge Hunde mit Milzsaft (intraperitoneal und in die Leber); einer wurde nach 8 Wochen getötet, der zweite starb nach 9 Wochen, über den dritten fehlen weitere Mitteilungen; von Kala-Azar-Infektion wurde nichts gefunden; auch DONOVAN impfte 2 Hunde, die aber nach 24 bzw. 20 Tagen bereits wegen Lyssa getötet werden mußten, ohne Erfolg. Auch die Untersuchung von 1150 Hunden in Madras auf Leishmaniaparasiten im Milzsaft (nicht im Knochenmark) war bei DONOVANS Untersuchungen negativ**).

Die Impfungen der Hunde durch obige Autoren können vorerst als Beweis gegen die Empfänglichkeit dieser Tiere für die indische Kala-Azar nicht gelten, da die Beobachtungszeit viel zu kurz war. Ferner ist nicht ganz auszuschließen, ob vielleicht eingeborene Hunde

*) Anmerkung bei der Korrektur: Nach Mitteilungen BANNERMANNS an verschiedene Zeitschriften (z. B. Indian med. gazette, 1912, S. 108) soll neuerdings PATTON in Cimex rotundatus und lectularius die vollständige Entwickelung der Kala-Azar-Parasiten erhalten haben. Die Entwickelung soll nur dann gelingen, wenn die Wanzen nicht vor ihrer Vollendung gefüttert werden. Vom 7.—9. Tage ab fänden sich Massen von Flagellaten, die Entwickelung sei am 10.—12. Tage (also nach nur einmaliger Fütterung) abgeschlossen.

**) Nach einer Notiz in Malaria III, 1912, Heft 3 soll CASTELLANI in Ceylon (Colombo) spontane Hunde-Leishmaniase gefunden haben.

eine Immunität erworben haben und es wäre ein Wiederholen der Versuche mit fremden Rassen vielleicht eher erfolgreich.

Auf jeden Fall bietet gerade die Erforschung der indischen Kala-Azar und der Leishmania donovani noch eine Reihe von Problemen, die eingehende erneute experimentelle Untersuchungen verlangen.

B. Leishmania infantum.

1. Kultur.

Nach der gewöhnlichen Rogersschen Methode der Züchtung hat bei der Kala-Azar des Mittelmeergebietes scheinbar nur Longo (nach einem Referat Mesnils) Erfolge gehabt. Dagegen gelang es zuerst Nicolle 1908 durch Verimpfen von Milzsaft auf Novy-McNealschen Kaninchenblutagar bei 22° Entwicklung von Flagellaten zu erhalten, die ca. am 7. Tage einsetzend, am 12. schon sehr üppig war; die Kulturen lebten noch nach 3 Monaten. Die Abimpfung in weiteren Generationen gelang mühelos.

Später hat Nicolle den Nährboden noch vereinfacht und fand dann noch viel rascheres und üppigeres Wachstum; die Kulturen sind in unzähligen Generationen weiter züchtbar. Die Zusammensetzung dieses vereinfachten Blutagars (sog. N.N.N.-Agar) ist die folgende:

Aqua destillata	900 g
Agar-Agar	14,0 „
NaCl	6,0 „

Dazu wird bei einer Temperatur von ca. 45° defibriniertes Kaninchenblut im Verhältnis von 1:2 zugefügt.

Auf diesem Nährboden kann man die einmal erhaltene Kultur in unendlichen Generationen fortpflanzen. Das Optimum der Temperatur ist 22° C, bei 37—40° sterben die Flagellaten nach Franchini in wenigen Stunden ab. Es sind dann auch Versuche auf weiteren modifizierten Nährböden gemacht worden. Mathis hatte früher schon auf bei 80—100° diskontinuierlich sterilisiertem Novyagar Trypanosomen gezüchtet, er konnte jetzt auch Leishmania infantum und tropica darauf züchten, auch auf ebenso sterilisiertem Aalblutagar gelang ihm die Züchtung der ersteren.

Für Massenkulturen (besonders für Tierimpfungen geeignet) empfehlen Laveran & Pettit folgenden flüssigen Nährboden:

Pepton Chapoteaut	2,0	1 Teil
Kochsalz	6,0	
Aqua destillata	900,0	
dazu Kaninchenblut 1 Teil.		

Der Nährboden muß, wenn er brauchbar sein soll, flüssig, lackfarben sein, nicht schmierig, pechartig, sonst erfolgt kein Wachstum. In letzterem Falle kann man versuchen, ihn durch Verdünnen mit NaCl oder H_2O oder durch Gefrierenlassen bei —15° und Wiederauftauen doch noch brauchbar zu machen.

Di Cristina & Cannata geben an, daß sie bei Zusatz von Hundeblut statt Kaninchenblut zu N.N.N.-Agar bessere Resultate erhalten hatten, und zwar nur unter aëroben Bedingungen; anaërob erhielten sie nur in Kaninchen-Citratblut spärliches Wachstum.

Die Kultur gelang nicht nur in Tunis, sondern auch fast allen anderen Beobachtern der Mittelmeer-Kala-Azar mühelos. (Die zahl-

reichen, fast nur Bekanntes bestätigenden Arbeiten hierüber können nicht alle einzeln angeführt werden.)

Morphologisch sind zwischen den Kulturflagellaten der indischen und der Kinder-Kala-Azar keine bestimmten Unterschiede zu erkennen; abgesehen natürlich von dem überaus üppigen Wachstum der Kulturen der letzteren. Aehnlich wie in Trypanosomenkulturen finden sich auch hier zahlreiche verschieden geformte Flagellaten, die zum Teil wohl ihre Gestalt Degenerationserscheinungen verdanken. Man findet so neben schlanken langen und birnförmigen Flagellaten auch ganz runde, manchmal auch große „geblähte“, stark vakuolisierte Formen. Eine ganze Reihe charakteristischer Stadien sind in Fig. 13—18 der Tafel dargestellt, nach Kulturen, die uns Dr. Nicolle freundlichst zur Verfügung gestellt hatte. Bei diesen Bildern zeigt sich der Vorteil der Giemsamethode für Feuchtpräparate gerade für solche Kulturformen; es sei speziell auf die schöne Darstellung der Kerne (besonders der Karyosome) hingewiesen.

2. Uebertragung der Leishmania infantum auf Tiere.

I. Versuche mit Virus aus Organen.

Es gelang 1908 Nicolle, Comte & Manceaux, zu zeigen, daß Hunde für das Virus der Mittelmeer-Kala-Azar empfänglich seien, später gelang dann auch die Impfung von Affen. Auch bei anderen Tieren konnten abortive Infektionen erzielt werden.

a) Hunde. Das Ergebnis der Versuche von Nicolle und seinen Mitarbeitern, das von Jemma, Gabbi & Visentini, Alvarez & da Silva u. a. bestätigt werden konnte, ist das folgende:

Es gelingt auf verschiedene Weise durch Verimpfung von Organsaft Kala-Azar-Kranker Hunde zu infizieren, am besten scheint die Methode der intrahepatalen Verimpfung zu sein. Die experimentelle Infektion des Hundes verläuft dabei sehr unbeständig: sie kann verschieden lange Zeit (bis 16 Monate ca.) dauern, spontan ausheilen oder zu einer chronischen tödlichen Kachexie führen, in anderen Fällen aber in kurzer Zeit auch tödlich verlaufen. Fieber kann ganz fehlen oder sehr gering sein. Dabei können sich gleichzeitig mit dem gleichen Virus behandelte Tiere ganz verschieden verhalten. Die Obduktion getöteter oder gestorbener Tiere ergibt meist nur eine geringe Vergrößerung der Milz, keine der Leber und eine Rotfärbung des Knochenmarks.

In diesen Organen findet man die Parasiten in größerer oder geringerer Zahl frei und in Zellen; auch in Lymphdrüsen kommen sie vor, im peripheren Blut selten und spärlich.

Die Diagnose während des Lebens wird am besten durch Leberpunktion gestellt; auch die Trepanation der Tibia ist nach Basile sehr empfehlenswert.

Das Virus kann durch Passagen von Hund zu Hund weiterverimpft werden. Die Virulenz nimmt dabei nicht ab, aber die Schwankungen im Verlauf sind genau so groß, wie bei Erstinfektionen. Die Menge der Erreger im Impfmaterial scheint ohne Einfluß zu sein.

b) Affen (Macacus sinicus und cynomolgus). Bei Affen ist der Verlauf ganz ähnlich wie beim Hunde, doch ähnelt er etwas dem der Menschen. Fieber ist fast meist vorhanden und kann sogar sehr hoch sein. Es besteht meist ein hochgradiger Milztumor.

Bei einem Macacus cynomolgus zeigten sich auf der Haut Petechien, wie bei Kindern, besonders auf den unteren Lidern, sie waren zum Teil hämorrhagisch. Die Infektion war äußerst stark, Exitus am 80. Tage.

Sehr interessant ist das Ergebnis einer lokalen Impfung. Ein Affe wurde mit Milzsaft unter die Haut des Vorderarms geimpft; es kam eine 2 Monate anhaltende Schwellung zustande. Eine Punktion der Geschwulst am 45. Tage ergab zahlreiche intra- und extracelluläre Leishmanien; die Leberpunktion war negativ. Beim Tod nach 5 Monaten — an experimentellem Flecktyphus — fanden sich keine Leishmanien. Es war also zu einer lokalen Vermehrung des Virus gekommen, aber die Reaktion war anders als bei Impfung mit Leishmania tropica (s. später).

Der Parasitenbefund entspricht ungefähr dem beim Hunde; es wurden auch in Leberzellen Parasiten gesehen. Es gelang auch hier Weiterimpfung vom erkrankten Affen. So ergab Impfung eines Hundes mit Affenmilz eine tödliche Infektion (nach 175 Tagen) mit sehr ausgeprägtem Organbefund: großer Milz-, geringerer Lebertumor, blutige Infiltrate in den Lungen; Exsudate in Bauch-, Pleura- und Pericardialhöhle. Auch hier fanden sich Leishmanien in Leberzellen, ferner spärliche in Nebenniere, Niere, Lunge, Herzblut. Es zeigte sich aber, daß das gleiche Affenvirus bei Hunden schwere Infektion, bei Affen nur leichte auslöste.

Es ergab sich bei Versuchen mit Hund und Affe ferner, daß ein erster Kala-Azar-Anfall eine völlige Immunität gegen spätere Impfung machte, wenn die Heilung komplett und vor einigen Monaten erfolgt war; im Gegensatz dazu schien ein erster Anfall für eine zweite Infektion besonders sensibel zu machen, wenn die Impfung bereits einige Wochen nach der Heilung erfolgte. — Milzexstirpation war beim Hund ohne Einfluß auf den Verlauf; Salvarsan hatte in einem Falle von Nicolle & Conor günstigen Erfolg.

Hier müssen auch Beziehungen zum Erreger der Orientbeule, Leishmania tropica, kurz erwähnt werden. Es wurde von Nicolle & Manceaux nämlich gefunden, daß ein Affe, dem früher einmal eine Kultur von Leishmania tropica injiziert worden war, bei späterer Impfung mit Kala-Azar (Affenvirus) besonders leicht erkrankte (es konnten nur durch Leberpunktion Parasiten nachgewiesen werden). Ferner widerstand ein Affe, der ein Jahr vorher erfolgreich mit Orientbeulenvirus infiziert worden war, der Impfung mit Kala-Azar (Hundevirus). Diese beiden Beobachtungen sprächen immerhin für eine gewisse Verwandtschaft zwischen dem klinisch sich ganz different verhaltenden Virus.

c) Andere Tiere: Nicolle und seine Mitarbeiter konnten mit Organsaft Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten nicht infizieren. Laveran & Pettit konnten mit Milzsaft infizierter Hunde einige abortive Infektionen erhalten. Ein mit 2 ccm intraperitoneal geimpftes Meerschweinchen hatte nach 2 Monaten vereinzelte Leishmanien in der Bauchhöhle, deren Kultur gelang; 14 Tage später war es anscheinend geheilt. Auch Maus und Ratte zeigte bei intraperitonealer und intrahepataler Impfung leichte Infektion, es fanden sich im Peritonealsaft Endothelzellen und Mononukleäre mit Parasiten; die Kultur gelang, Ausheilung erfolgte bald.

Volpino brachte Milzsaft in die Hornhaut eines Kaninchens. Es entstand nach 3 Monaten eine parenchymatöse Keratitis. In Ausstrichpräparaten fanden sich im Innern einiger großer mononukleärer Elemente gut erhaltene Leishmanien, daneben auch Involutionsformen solcher. (V. glaubte, daß die gelungene Uebertragung für eine Identität von Leishmania infantum und tropica spräche.)

II. Uebertragungsversuche mit Kulturen.

Novy konnte 1908 berichten, daß es ihm gelungen sei, einen Hund mit Kultur von Leishmania infantum (Provenienz Nicolle) zu infizieren. Es wurde ihm innerhalb von 5 Monaten in 15 intraperitonealen Injektionen Material von 270 Kulturen eingespritzt. 18 Tage nach der letzten Injektion wurde er getötet und in Leber, Milz und Knochenmark fanden sich Leishmanien; Kultur gelang. Später konnte er in Gemeinschaft mit Junkin & Schule 5 weitere Hunde erfolgreich impfen. Eine einzige Injektion mit dem Inhalt von 20 Kulturen genügt, um eine, wenn auch mäßige Infektion auszulösen. Der Nachweis der gelungenen Infektion gelang, indem auf 20 Kulturröhrchen 10 ccm Venenblut verteilt wurde; in einem oder mehreren der Röhrchen fanden sich dann nach 1—3 Wochen Flagellaten. Novy glaubt, daß ein einziger Parasit auf diese Weise sich vermehren könne und empfiehlt die Methode daher dringend für diagnostische Zwecke. (Näheres über den Verlauf der Infektion ist nicht angegeben und die angekündigte ausführliche Arbeit Novys ist auch diesmal leider ausgeblieben.)

Eine akut verlaufende Infektion des Meerschweinchens nach intraperitonealer Impfung mit 1 ccm Kultur beschreibt Franchini. Das stark abmagernde und fiebernde Tier wurde am 26. Tag getötet. Milz und Leber waren stark vergrößert, fast alle Organe hyperämisch, Parasiten wurden in Knochenmark, Leber, Milz, Nieren und Nebennieren gefunden; die meisten lagen extracellulär. Der Typus der Infektion ähnelte nach Franchini einer Septikämie mit Leishmanien.

Novy gibt an, daß auch andere Laboratoriumstiere außer Hunden infiziert werden konnten („aussi bien que d'autres animaux de laboratoire").

Delanoe fand, daß die Kulturparasiten nach intraperitonealer Mäuseimpfung in $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden phagocytiert wurden, eine Blutinfektion kam auch bei Impfung mit größeren Mengen als $^1/_2$ ccm nie zustande.

3. Spontanes Vorkommen von Leishmania (infantum bzw. canis?) bei Tieren.

Nicolle und seine Mitarbeiter hatten zuerst die Vermutung, daß irgendwelche Haustiere zu der Erkrankung in Beziehung stehen könnten, und verdächtigten vor allem Hunde, da diese oft mit Kranken in engem Zusammenhang lebten. Ihr Verdacht wurde bestätigt, als es ihnen gelang, unter 253 Hunden von Tunis und Umgebung 4 zu finden, die mit Leishmanien infiziert waren, die sich morphologisch genau wie die des Menschen verhielten; beim ersten Fall gelang sogar die Kultur. Angeregt durch diese Befunde wurde auch in zahlreichen anderen Gegenden des Mittelmeergebietes nach infizierten Hunden gefahndet und bald konnte von den verschiedensten Autoren über positive Befunde berichtet werden. Diese Befunde sind der Uebersicht wegen in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Spontaninfektion von Hunden mit Leishmania (infantum bzw. canis?)

Autor und Jahr	Ort	Kala-azar vorhanden und zuerst beobachtet	Zahl der untersuchten Hunde	Zahl der infizierten Hunde	Bemerkungen
NICOLLE, COMTE & MANCEAUX 1908	Tunis	+ (NICOLLE etc.)	253	4	Bei einem Kultur gelungen. Bei drei Parasiten sehr spärlich; intracelluläre Parasiten vorhanden. Uebertragung auf Hunde mißlang.
YAKIMOFF & KOHL-YAKIMOFF 1911	Tunis	+ (NICOLLE etc.)	299	5	
SERGENT, Ed. & Et. 1910	Algier	+ (LEMAIRE 1911)	125	9	Im Knochenmark zahlreichere Parasiten als in Milz.
SENEVET 1911	,,	+	231	7	
ALVAREZ & DA SILVA 1910	Lissabon	+ (ALVAREZ & DA SILVA)	19	1	
ALVAREZ & DA SILVA 1911	,,		300	8	
BASILE 1910	Rom	+ (FULCI & BASILE)	60	16	Im Knochenmark, zum Teil in Milz, Parasiten meist spärlich.
SANGIORGI 1911	Turin	—	310	1	
BASILE 1910	Bordonaro auf Sicilien	+ (GABBI)	33	27	Hunde aus Häusern, wo Kala-azar vorgekommen war, oder der Nachbarschaft. Diagnose durch Tibia-Trepanation. 1 Hund getötet, in Milz Parasiten.
JEMMA, DI CRISTINA & CANNATA 1910	Palermo	+	300	0	
PULVIRENTI 1910/11	Catania	+	275	3	
CARDAMATIS 1911	Griechenland	+ (CHRISTOMANOS)	284	19	Vorhandensein ist zweifellos, Zahl aber vielleicht zu hoch, da CARDAMATIS Hundepiroplasma und Leishmania in einen Zyklus gebracht hat.
CRITIEN 1911	Malta	+ (CRITIEN, BABINGTON, BAKER)	53	7	
BABINGTON 1911	Malta	+	80	1	
BOUSHFIELD 1911	Anglo-ägypt. Sudan	+ (NEAVE)	2	1	Hund aus Umgebung eines Kranken. Zugehörigkeit der Formen zur Leishmania nicht ganz sicher.
DSCHUNKOWSKY & LUHS 1909	Elisabethpol (Transkaukasien)	+ ? (SLUKA & ZARFL)		1	Fraglich ob zu Kala-azar oder Delhibeule Erreger zu stellen ist.

Der Prozentsatz der infiziert gefundenen Tiere schwankte sehr stark und scheint auch von der Jahreszeit abzuhängen, was neuerdings SENEVET für Algier bewies. Nicht immer werden an den Plätzen, an denen Kala-Azar endemisch herrscht, auch die meisten infizierten Hunde gefunden, z. B. in Tunis; an anderen Orten, z. B. dem endemischen Herd Bordonaro bei Messina, war die Zahl der infizierten Hunde sehr hoch. Besonderes Interesse konnten die zahlreichen Infektionen von Hunden in Rom erregen, wo ja inzwischen allerdings auch Kala-Azar festgestellt worden ist.

Was die klinischen Erscheinungen bei den Hunden betrifft, so war ein großer Teil der Hunde anscheinend gesund, andere wieder sahen abgemagert aus und zeigten Haarausfall. BASILE, der wohl die meisten Fälle gesehen hat, fand, daß die Leishmania der Hunde in zwei Formen auftritt: Die akute Form verläuft in 3, 4 bis 5 Monaten und befällt hauptsächlich junge Hunde. Sie beginnt mit Niedergeschlagenheit und Temperaturerhöhungen (39—40°), die aber nicht immer konstant sind. Dann folgt Abmagerung, Zittern, manchmal motorische Störungen der hinteren Körperhälfte, seltener Diarrhöe. Schließlich verkriecht sich das Tier gerne und stirbt im Koma. Leishmanien finden sich zahlreich in Milz, Knochenmark und Leber, während des Fiebers auch spärlich im peripheren Blut.

Die chronische (abgeschwächte) Form macht meist gar keine klinischen Erscheinungen, ausgenommen bei einzelnen vorübergehenden Tremor und motorische Störungen der hinteren Körperhälfte. Die Leishmanien in den obengenannten Organen können zahlreich oder spärlich sein, in ersterem Falle scheint es sich um alte Hunde mit Milztumor zu handeln.

Während BASILE in Rom fast nur die abgeschwächte Form sah, beobachtete er in Sizilien mehrere Fälle der akuten und glaubt, daß besonders diese für Kinder infektiös sei.

Eine Uebertragung der Hunde-Kala-Azar auf andere Hunde durch Organverimpfung scheint mit Sicherheit noch nicht gelungen zu sein. Zwei junge von BASILE geimpfte Hunde starben bereits nach 46 bzw. 102 Stunden, in Leber, Milz und Knochenmark fand er, „wenn auch spärlich", Parasiten.

Kultur der Parasiten gelang bisher nur in Tunis. Morphologisch bestand kein Unterschied gegenüber der Kultur von Leishmania infantum.

(Es sei hier ausdrücklich darauf hingewiesen, daß bei Untersuchung von Organausstrichen mit Romanowsky-Färbung Blastomyceten ganz ähnlich wie Leishmanien (auch 2-kernig) aussehen können, und so evtl. ungeübte Autoren zu einer falschen Leishmania-Diagnose gelangen könnten.)

Die Frage der Identität der Leishmania infantum und der Hundeleishmania des Mittelmeergebietes ist noch nicht absolut sicher gelöst, aber die Empfänglichkeit der Hunde für erstere, die morphologische und biologische Gleichheit (Kultur) sprechen mit größter Wahrscheinlichkeit dafür. Fast sicher beweisen es aber die im folgenden zu schildernden Versuche von BASILE betr. die Uebertragungsweise.

SERGENT, LOMBARD und QUILICHINI fanden auch bei einer jungen Katze in Algier, die mit einem Kala-Azar-kranken Kinde in einer Behausung lebte, spärliche Parasiten im Knochenmark.

4. Beziehungen der Leishmania infantum (und canis) zu Insekten.

Schon Nicolle sprach die Vermutung aus, daß Hundeflöhe als Ueberträger der Krankheit vom Hund zum Mensch wirken könnten. Cortesi & Levy führen einen Fall an, bei dem auf einem kranken Kind öfters Zecken gefunden wurden, die vielleicht auch als Ueberträger in Betracht kämen. Basile hat dann eine große Reihe von Versuchen über diese Frage angestellt, die zu interessanten Ergebnissen geführt haben; dann folgten auch andere Untersuchungen.

a) Befunde von für Leishmanien gehaltenen Parasiten in Insekten.

Basile sah in Pulex serraticeps, die er an Milzsaft infizierter Hunde saugen ließ, eine Entwickelung von Flagellaten bei 20—22°, die Formen glichen genau denen von Kulturen. Er fand ferner sowohl bei Pulex serraticeps wie irritans, die zum Teil von infizierten Tieren bzw. Menschen gesammelt waren, Parasiten im Darmtractus, die Kulturformen von Leishmanien glichen. Auch bei einem Pulex irritans von einem Kranken, und in einem solchen von mehreren auf einem Hunde eines Kala-Azar-Kranken gefangenen, fand er Flagellaten von Leishmaniatypus. Die Zahl der aus dem stark verseuchten Bordonaro stammenden Pulex serraticeps, die er infiziert fand, war 4 von 1000 = 4 Prom.

Sangiorgi fand auch in Catania infizierte Hundeflöhe (14 von 378), die er mit Leishmania in Beziehung brachte.

Ebenso sahen Alvarez & da Silva bei Pulex serraticeps von einem Leishmaniahund runde und Flagellatenformen — auch in den Faeces der Flöhe runde —, während Flöhe von gesunden Hunden parasitenfrei waren.

Aufgesogene Kulturflagellaten starben nach Basile in Flöhen und Wanzen, nach Franchini außerdem in Läusen rasch ab, dagegen fand Franchini bei Anopheles claviger nach Saugen an Kultursaft nach 3 Stunden noch Flagellaten, später, nach 24, 36 und 48 Stunden, rundliche Formen, die er für typische Leishmanien hielt. (Die Abbildungen sprechen sehr für Degenerationsformen.)

Den Beobachtungen von für Leishmania gehaltenen Flagellaten in Flöhen, stehen zahlreiche Befunde scheinbar harmloser Leptomonaden dieser, auch aus sicher Kala-Azar-freien Gegenden entgegen, so daß man nicht ganz mit Unrecht, den Einwand erheben konnte, daß die oben gesehenen Formen zum Teil mit Leishmania nichts zu tun hätten. Die Beziehungen dieser Formen zur Leishmania deshalb allein aber ganz bestimmt abzulehnen, würde sich jedoch vielleicht genau so voreilig und verhängnisvoll erweisen, wie dies bei den Flagellaten der Tsetsefliege der Fall war.

Deshalb sind vor allem Uebertragungsversuche selbst zur Beurteilung heranzuziehen.

b) Uebertragungsversuche mit Insekten.

Basile konnte zeigen, daß sicher gesunde Hunde schon durch Zusammenbringen mit einem infizierten Hunde, der viele Pulex serraticeps beherbergte, infiziert wurden.

Es wurden zwei neugeborene Hunde und eine 2-jährige Hündin, nachdem die Tibiatrepanation und Knochenmarkuntersuchung negatives Ergebnis hatten,

für einige Zeit unter Drahtschutz gebracht und dann ein Leishmaniahund mit vielen Flöhen zugesetzt. Die Temperatur war ca. 20°. Die Flöhe wanderten zum Teil auf die neuen Hunde über. Nach 30 Tagen konnten durch Leberpunktion bei diesen drei Hunden Leishmanien nachgewiesen werden. Die zwei jungen Hunde magerten stark ab, und einer starb 45 Tage nach Beginn des Versuches. In Milz, Leber, Knochenmark waren Leishmanien vorhanden. Die zwei anderen Hunde lebten noch zur Zeit der Publikation. Kontrollhunde blieben stets gesund (Leberpunktion).

Ferner zeigte sich, daß auch in Kala-Azar-Häuser gebrachte Hunde an Leishmania erkrankten. Sangiorgi sah in Turin, daß ein gesunder Hund durch einen infizierten aus Tunis infiziert wurde; der Versuch ist nicht sicher beweisend, da Sangiorgi inzwischen spontane Hundeleishmaniasis in Turin fand.

Einen weiteren Beweis für die Uebertragung durch Flöhe konnte Basile, zum Teil gemeinsam mit Visentini liefern. Es wurden Flöhe, und zwar Pulex serraticeps und irritans in dem Kala-Azar-Zentrum Bordonaro bei Messina teils von Hunden, teils auf Bettdecken und Matrazen in Familien des Dorfes gesammelt, sofort nach Rom geschickt und dort Hunden angesetzt, die durch die gleich sorgfältigen Kautelen, wie sie oben geschildert sind, als sicher leishmaniafrei gelten mußten. Es wurden im Laboratorium geborene junge Hunde benutzt. In 3 Versuchsreihen gelang es dabei 7 Hunde erfolgreich zu infizieren. Der Verlauf war bei 6 Hunden ein akuter, sie starben nach ca. 3 Monaten an starker Infektion, vom 7. Hund wird nur starke Abmagerung angegeben. Im Dezember und März gesammelte Flöhe waren in gleicher Weise infektiös.

Durch diese Versuche ist einwandfrei bewiesen, daß Flöhe, die aus Gegenden stammen, wo Hunde- und Kinder-Kala-Azar herrschen, imstande sind, gesunde Hunde mit Leishmania zu infizieren. Es ist also eines ganz sicher, nämlich, daß Pulex serraticeps und wahrscheinlich auch irritans*), fähig sind, auf Hunde Leishmania zu übertragen.

Der Beweis der Identität der Hunde- und Menschenleishmania ist damit noch nicht sicher erbracht, dazu muß eine Versuchsanordnung mit gezüchteten Flöhen, Infektion derselben das eine Mal an nativer Hundeleishmania, das andre Mal an Kranken mit Leishmania infantum oder damit künstlich infizierten Hunden und Reinfektion von Hunden in beiden Fällen verlangt werden.

Es müßten aber auch — ohne zunächst auf die mikroskopischen Befunde zu achten — mit anderen Insekten derartige Uebertragungsversuche angestellt werden, um festzustellen, ob nicht, wie z. B. bei Trypanosoma lewisi, verschiedene Ueberträger in Betracht kommen.

Trotzdem ist die Wahrscheinlichkeit der Identität der Hundeleishmania und der Leishmania infantum in höchstem Grade durch obige Versuche dargetan.

Auf einige Arbeiten, die sich auf die Flagellatenbefunde und ihren Zusammenhang mit obigen Fragen beziehen, braucht wegen des Gesagten wohl nicht näher eingegangen zu werden.

C. Die Leishmania des Sudans (sudanense?).

Ueber den Kala-Azar-Herd im englisch-ägyptischen Sudan wurde S. 421 schon das Nähere gesagt. Es wurde 1911 über 23 mikro-

*) Es wurde keine getrennte Versuchsanordnung getroffen.

skopisch sichere, 17 klinisch sichere und 17 sehr suspekte Fälle berichtet. Klinische Besonderheiten gegenüber der indischen Form bestehen nicht; das mittlere Alter der Befallenen war 18 (6—40) Jahre, die Krankheitsdauer schwankte von $3^1/_2$ Monaten bis zu $2^1/_4$ Jahren.

Die Untersuchungen von Boushfield & Marshall ergaben, daß morphologisch kein Unterschied gegen Leishmania donovani besteht.

Die Kultur gelang Marshall in 2 Versuchen in 10 Proz. Natrium citricum, Flagellaten traten schon am 2. Tage auf; noch am 28. Tage wurden darin lebende Parasiten gesehen; von mit Milzsaft infizierten Affen gelang auch die Kultur auf Novyagar und N.-N.-N.-Agar.

Die Ueberimpfung auf Affen gelang Marshall. Von 12 geimpften Cercopithecus sabaeus erkrankten 8. Parasiten fanden sich in verschiedenen Organen. Es waren 5 intraperitoneal, 1 subkutan, 1 subkutan und intravenös, 1 durch Kontakt infiziert worden.

In dem Falle der Uebertragung auf natürliche Weise war die Versuchsanordnung folgende:

Zu einem Affen *N* wurde ein junger gesunder *E* gleich nach der Infektion gesetzt; *N* starb nach 135 Tagen (zahlreiche Parasiten); der Affe *E* wurde nach 112 Tagen krank, am 117. Tage war die Leberpunktion positiv; am 121. Tage Exitus. In Leber, Milz, Knochenmark zahlreiche Parasiten.

Die Infektion von 5 Hunden verlief negativ.

Natürliche Infektion wurde bei den verschiedensten Haustieren vergebens gesucht, nur bei einem Hunde, der mit einem schwer Kala-Azar-Kranken eng zusammenlebte, wurden in Organausstrichen Parasiten gefunden, die sehr Leishmania-ähnlich sind. Die Zweifel Boushfields an der Leishmania-Natur der von ihm gefundenen Gebilde glaubt Verfasser nicht teilen zu können und hält — den Abbildungen nach — die Parasiten sicher für Leishmanien. Marshall untersuchte 21 Hunde mit negativem Ergebnisse.

Uebertragung der Sudan-Kala-Azar durch Insekten ist wahrscheinlich. Versuche mit Cimex lectularius waren negativ. Boushfield sah einmal in einem solchen von einem Kranken gefangenen im Darmtraktus 2 Formen „very like kala-azar parasites".

Die Leishmania des Sudans steht somit der Leishmania infantum sehr nahe. 1. wegen der Züchtbarkeit auf Blutagar, 2. wegen der Uebertragbarkeit auf Affen. Sie unterscheidet sich von ihr durch die negative Verimpfung auf Hunde. Dies kann jedoch auch lediglich auf Virulenzschwankungen beruhen. Daß Hunde an Leishmania dort leiden, dafür spricht der, wenn auch nicht ganz sichere Fall von Boushfield.

D. Die Leishmania von Transkaukasien.

Sluka & Zarfl beobachteten in Wien einen 9-jährigen Knaben, der die Kala-Azar zweifellos in Transkaukasien in der Nähe von Taschkent erworben hatte.

Klinisch bestanden keine Besonderheiten.

Der Erreger konnte erfolgreich kultiviert werden.

Eine Flagellaten-Entwickelung gelang in Natrium-citricum-Blut nicht. Die Kultur gelang zuerst mit Milzpunktionssaft auf mit Menschenblut oberflächlich beschicktem Schrägagar, die Ueberimpfung und Weiterkultur auf N.-N.-N.-Agar gelang dann.

Dschunkowsky & Luhs beobachteten 1909 bei einem Hunde aus der Nähe von Elizabetpol (Transkaukasien) eine allgemeine Leishmaniasis. Das Tier war stark abgemagert und hatte ca. 15 Ulzera auf der Haut und solche auf der Schleimhaut der Mundhöhle. Im Blute wurden Leishmanien in Mononukleären gefunden. Post mortem fanden sich auch Parasiten in Leber, Milz und besonders im Knochenmark und zwar in Mononukleären und Polynukleären.

Diese beiden Beobachtungen sprechen für die Anwesenheit von Kala-Azar in Transkaukasien, deren Erreger sich kulturell wie Leishmania infantum verhält und für das Vorkommen einer allgemeinen Hundeleishmaniase, die allerdings ja auch Beziehungen zur Orientbeule haben könnte. Es ist zu hoffen, daß das vom medizinisch-wissenschaftlichen Standpunkte auch sonst sehr wichtige Transkaukasien auch in Beziehung auf die Leishmanien einmal eingehend erforscht wird.

Sind die Kala-Azar-Erreger wirklich different?

Diese Frage kann erst beantwortet werden, wenn mit der klassischen indischen Kala-Azar die Fragen der Kultivierbarkeit und der Tierimpfung in positivem oder negativem Sinne endgültig gelöst sind. Bis dahin sind wir verpflichtet, zum mindesten 2 Arten, Leishmania donovani und infantum anzunehmen, welch letzterer die Leishmanien des Sudans und Transkaukasiens sehr nahestehen oder damit identisch sein dürften.

Literatur *).

Airdie, R., Leishman Body found in China (Hankow). Journ. of trop. med. and hyg., **1905**, p. 220.

Alvares, D., Um caso de Kala-azar infantil em Lisboa. A medicina contemporanea, **1910**, p. 90—91.

Alvares & da Silva, A. P., Sobre e existencia do Kala-azar espontaneo no cao em Lisboa. A medicina contemporanea, **1910**, p. 162.

— — Sobre a presenca de formas de Leishmania na pulga. A medicina contemporanea, **1911**, p. 197.

Aravandinos, Anost I., & Michaelides Nicol, Kala-azar in Griechenland. Centralbl. f. innere Med., **1911**, p. 369—375.

Archer, G. J. S., A case of Kala-azar contracted in Crete. Journ. of the royal army med. corps, **1907**, p. 287—290.

Archibald, R. G., The Alkalinity of the Blood serum in Kala-azar. Ebenda, **1910**. p. 615—620.

Archives de l'institut Pasteur de Tunis, **1908** u. ff. (zahlreiche Arbeiten von Nicolle u. s. Mitarbeitern).

Aspland, W. H. G., Is Ponos Kala-azar? Brit. med. journ., **1910**, p. 139.

Babington, M. H., Case of Kala-azar in Malta. Journ. of trop. med. and hyg., **1911**, p. 125.

Baker, W. L., Some notes on a case of Kala-azar in Malta. Journ. of trop. med. and hyg., **1911**, p. 125.

Basile, C., Alcune osservazioni sulla presenza di Leishmanie nei cani. (Nota preliminare.) Atti della reale accad. dei Lincei, **1910**, p. 158—160.

— Sulla Leishmaniosi del cane e sull'ospite intermedio del Kala-azar infantile. Atti della reale accad. dei Lincei, **1910**, p. 523—527.

— Sulla transmissione della Leishmaniosi. Atti della reale accad. dei Lincei, **1911**, p. 50—51.

---

*) Hier und bei den weiteren Literaturangaben sind nur die speziell herangezogenen und im Original gelesene Arbeiten angeführt. Alle anderen Arbeiten finden sich in der Bibliographie und den Einzelnummern des Kala-azar Bulletin, London, Sleeping Sickness Bureau.

Basile, C., Sulla Leishmaniosi e sul suo modo di trasmissione. Atti della reale accad. dei Lincei, **1911**, p. 278—282.
— Sulla Leishmaniosi e sul suo modo di trasmissione. Atti della reale accad. dei Lincei, **1911**, p. 955—959.
— Sulla Leishmaniosi e sul suo modo di trasmissione. Aggiunta alla 6a Nota preliminare. Atti della reale accad. dei Lincei, **1911**, p. 72—73.
Basile, C., & Visentini, A., Sull'identita della Leishmaniosi. (Culture su mezzo N. N. N. dei Parassiti della Leishmaniosi nel Cane.) Nota I. Atti della reale accad. dei Lincei, **1911**, p. 590—591.
Bassett-Smith, P. W., Kala-azar in the Royal Navy: with illustrative cases. Brit. med. journ., **1909**, p. 1043—1044.
— Kala-azar in the Far East. Brit. med. journ., **1909**, p. 1614.
Bentley, Some notes on Kala-azar and the new parasite. Journ. of trop. med. and hyg., **1904**, p. 261.
— A short note on the parasite of Kala-azar. Indian med. gaz., **1904**, p. 81—82.
Boushfield, L., Observations on Kala-azar in Kassala Province, III, Rep. Wellcome Res. Labor. Kharthoum, **1908**, p. 107—119.
— A Tour of Investigation as to the Prevalence of Kala-azar in Kassala and Blue Nile districts, Sudan. Journ. of the royal army med. corps, **1910**, p. 292—307.
— Remarks on Kala-azar in the Kassala and Blue Nile districts of the Sudan. Wellcome trop. research laboratories, Khartoum, IV. Report, **1911**, p. 127.
Brahmachari, A., Fatty liver in Kala-azar. Brit. med. journ., **1908**, p. 876.
Cannata, S., Ricerche ematologiche nell'anemia splenica infantile da parassiti di Leishman. La Pediatria, p. 321—338.
Cardamatis, J. P., Leishmaniose canine en Grèce. Bull. de la soc. de path. exot., **1911**, p. 178—179.
— Les Piroplasmoses et Leishmanioses. C. f. Bakteriol., I. Abt., Bd. 60, 511, **1911**.
Cariophyllis & Sotiriades, Zur Kasuistik des Kala-azar und seine Behandlung mit Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, S. 1896.
Castellani, A., „Leishman-Donovan-bodies" in Ceylon. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1904**, p. 464—466.
Cathoire, Observation d'un cas de piroplasmose généralisée en Tunisie. Arch. générales de méd., T. 1, p. 1426—1427, **1905**.
Chatterjee, G. Ch., Etiology of Double Quotidian Fever with some Notes on the Early Stage of Leishmann-Donovan-Infection. Indian med. gaz., **1909**, p. 334—336.
Christomanos, A. A., Kala-azar in Griechenland. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, p. 641—644.
Christophers, S. R., A Preliminary Report on a Parasite found in Persons suffering from Enlargement of the Spleen in India. Scient. Memoirs of the Gov. of India, **1904**, Nr. 8, p. 1—17.
— On a parasite found in Persons suffering from Enlargement of the Spleen in India (Second Report). Ebenda, **1904**, Nr. 11, p. 1—21.
— On a Parasite found in Persons suffering from Enlargement of the Spleen in India (Third Report). Ebenda, **1905**, Nr. 15, p. 1—14.
— An investigation into the prevalence of Kala-azar in a part of Upper Assam. Paludism (being the Transactions of the Committee for the Study of Malaria in India), **1911**, Nr. 3, p. 72—86.
Cochran, Leishmaniosis in China. Jour. of the Amer. med. assoc., **1911**, p. 1630.
Cortesi, A., & Levy, E., Dix-septième observation Tunisienne de Kala-azar infantile etc. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis, **1910**, p. 13—18.
— — Dix-huitième observation tunisienne de Kala-azar infantile etc. Ebenda, **1910**, p. 99—114.
— — Dix-neuvième observation tunisienne de Kala-azar infantile etc. Ebenda, **1910**, p. 99—114.
di Cristina, G., & Cannata, S., Sui caratteri morfologici e culturali del parassita dell'anemia splenica infantile (Leishmania infantum). Gazetta degli Ospedali **1910**, p. 505—506.
Critien, A., Kala-azar infantile à Malta. Arch. de l'inst. Pasteur, **1910**, p. 49—51.
— Kala-azar in Malta. Brit. med. journ., **1911**, p. 198.
— Infantile Leishmaniasis (Marda tal biccia) in Malta. Annals of trop. med. and paras., **1911**, p. 37—56.
Cummins, S. L., Kala-azar in the Anglo-Egyptian Sudan. Third Report of the Wellcome research Laborat., **1908**, p. 100—106.

Delanoe, P., L'Immunité naturelle de la Souris à l'égard des cultures de Kala-azar et de bouton d'Orient tunisien. Compt. rend. soc. Biol., **1911**, p. 387—388.
Donovan, C., On the Possibility of the Occurence of Trypanosomiasis in India. Brit. med. journ., **1903**, p. 79.
— Piroplasmosis. A History of the Discovery of the Donovan Bodies in Madras. Indian med. gaz., **1904**, p. 321—327.
— Human Piroplasmosis. Lancet, **1904**, p. 744—750 und **1905**, p. 155—156.
— On Kala-azar in Madras. Transact. of the Bombay med. congress, **1909**, p. 159—166.
— Kala-azar in Madras, especially with Regard to its Connexion with the Dog and the Bug (Conorrhinus). Lancet, **1909**, p. 1495—1496.
Dschunkowsky & Luhs, Leishmania beim Hunde in Transkaukasien. 9. Congr. internat. de méd. vét., Haag **1909**.
Elders, C., Kala-azar in Deli. Geneeskundig Tijdschr. voor Nederl.-Indie, **1909**, p. 785—789.
— Leishmaniasis acuta (Kala-azar) bij een Javaan op Sumatra. Ebenda, **1910**, p. 193—199.
Endo, Kala-azar in Japan. Ref. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, p. 1376.
Franchini, G., La vità e lo sviluppo della Leishmania Donovani nelle cimici, nelle pulci e nei pidochi. Studi intorno alle Malattie Tropicali etc., **1911**, fasc. 2.
— Sulla resistenza della Leishmania Donovani alle varie temperature. Ebenda, **1911**, fasc. 2.
— Infizione sperimentale nella cavia da Leishmania Donovani. Nota preventiva. Ebenda, **1911**, fasc. 2.
— Note on Leishmania and Mosquitos: The L. D. can life and develop in the intestinal tract of Anopheles. Lancet, **1911**, Vol. 2, p. 1269.
— Histologische Veränderungen und parasit. Befund bei einem an Infektion durch Leishman-Donovan verendeten Meerschweinchen. Münch. med. Wochenschr., **1911**, S. 2067.
Fulci, F., & Basile, C., Un caso di Kala-azar a Roma. Atti della reale accad. dei Lincei, **1911**, 5. serie, p. 132—136.
Fülleborn, F., Ueber Kala-azar oder tropische Splenomegalie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1906**, S. 766—776.
Gabbi, U., Focolai endemici della varieta febbrile dell'anemia splenica infettiva dei bambini. Il Policlinico, **1909**, fasc. 1, p. 1—5.
— Nuovo contributo clinico allo studio del Kala-azar in Sicilia (Terzia communicazione). Il Policlinico **1909**, fasc. 6, p. 241—248.
— Il Kala-azar nella seconda infanzia nell'adolescenza e nell'adulto. Studi intorno ad alcune malattie tropicali **1910**, fasc. 11, p. 1—6.
Gabbi & Caracciolo, R., Ueber Kala-azar in Sizilien und Kalabrien. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., **1909**, S. 424—427.
Gabbi & Visentini, A., Il Kala-azar italiano e trasmissibile al cane. Nota preliminare. Studi intorno ad alcune malattie tropicali, **1910**, fasc. 11, p. 20—21.
James, On Kala-azar, Malaria and Malarial Cachexia. Scient. Memoirs of the Gov. of India, **1905**, Nr. 19.
Jemma, R., Ueber infantile Milzanämie durch Leishmansche Parasiten (Kala-Azar?). Deutsches Arch. f. klin. Med., **1910**, S. 466—486.
Jemma & di Cristina, G., Ueber die Leishmania-Anämie der Kinder. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., **1911**, S. 109—177.
Jerusalemy, Kala-azar infantile en Chine. Revue de med. et d'hyg. trop., **1910**, fasc. 2, p. 121—123.
Laveran, A., & Mesnil, F., Sur un Protozoaire nouveau Piroplasma Donovani (Laveran & Mesnil), parasite d'une fièvre de l'Inde. Compt. rend. de l'acad. des scienc., **1903**, p. 957—962.
— — Un protozoaire nouveau parasite d'une fièvre de l'Inde 1904. Ann. d'hyg. et de méd. colon., **1904**, p. 226.
Laveran, A. & Pettit, A., Infections légères du rat et de la souris par la Leishmania Donovani. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1909**, p. 911—913.
— — Infection légère du cobaye par Leishmania Donovani. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1909**, p. 3.
— — Infections expérimentales légères ou latentes du singe et du chien par la Kala-azar tunisien. Bull. de la Soc. de path. exot., **1909**, p. 584—587.

LAVERAN, A., & PETTIT, A., Culture de la Leishmania Donovani en milieu liquide. Compt. rend de la soc. de Biol., **1910**, p. 114.
— — Sur les cultures de Leishmania Donovani en milieu liquide. Bull. de la Soc. de Path. exot., **1910**, p. 216—217.
LEISHMAN, W. B., On the Possibility of the Occurence of Trypanosomiasis in India. Brit. med. journ., **1903**, p. 1252—1254 and 1376—1377.
— The Nature of the Leishman-Donovan Bodies. Brit. med. journ., **1904**, p. 29.
— On the Leishman-Donovan Body. Brit. med. journ., **1904**, p. 642—645.
— Kala-Azar (deutsch v. C. MENSE). Menses Handbuch der Tropenkrankheiten, S. 591—616.
LEISHMAN & STATHAM, J. C. B., The Development of the Leishman Body in Cultivation. Journ. of the royal army med. corps, **1905**, p. 321—333.
LEMAIRE, Un cas de Kala-azar en Algérie. Correspondance. Bull. de la soc. de path. exot., **1911**, p. 346.
MACKIE, F. P., Note on an unsuccessful attempt to convey Kala-azar to animals 1907. Brit. med. journ., **1907**, p. 1363.
MAKKAS & PAPASSOTIRIOU, Nouveau procédé diagnostic de Ponos (Kala-Azar). Separatum et Arch. de méd. (griechisch), **1911**, Nr. 18.
MANCEAUX, L., Sur la technique de culture des Leishmania. Bull. de la Soc. de path. exot., **1911**, p. 286—288.
MANSON, SIR P., Oriental sores: Leishman bodies, incubation period of five months. Journ. of trop. med. and hyg., **1907**, p. 17.
— A case of Kala-azar: Recovery. Journ. of trop. med. and hyg., **1908**, p. 86—91; **1909**, p. 167.
MANSON & LOW, G. C., The Leishman-Donovan body in ulcerated surfaces: a possible route of its escape from the human body. Brit. med. journ., **1904**, p. 11.
MARCHAND, Ueber neue Protozoeninfektionen beim Menschen. Münch. med. Wochenschr., **1904**, S. 630.
MARCHAND & LEDINGHAM, J. C. G., Zur Frage der Trypanosoma-Infektion beim Menschen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., **1904**, S. 594—598.
— — Ueber Infektion mit „Leishmanschen Körperchen“ (Kala-Azar?) und ihr Verhältnis zur Trypanosomenkrankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **1904**, S. 1—40.
MARTINI, E., Kala-Azar (fieberhafte tropische Splenomegalie) bei einem Schantung-Chinesen. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, S. 1042—1044.
MATHIS, Cultures du Leishman-infantum et trop. sur milieux au sang chauffées. Compt. rend. soc. Biol., **1911**, p. 538.
NEAVE, S., Leishmania donovani in the Soudan. Brit. med. journ., **1904**, p. 1252.
NEEB, H. M., Twee gevallen van Leishmania donovani uit den Oost-Indischen Archipel. Geneeskundig. Tijdschr. voor Nederlandsch-Indie, **1909**, p. 790—807.
NICOLLE, C., Sur trois cas d'Infection splénique infantile à corps de Leishman observés en Tunisie. Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis, **1908**, p. 3—26.
— Culture des corps de Leishman isolés de la rate dans trois cas d'anémie splenique infantile. Bull. de la soc. de path. exot., **1908**, p. 121—126.
— Reproduction expérimentale du Kala-azar chez le chien. Origine canine probable de cette affection. Ebenda, **1908**, p. 188—190.
— Quelques faits nouveaux relatifs au Kala-azar infantile. Ebenda, **1908**, p. 602—605.
— Le Kala-azar infantile. Ann. de l'Inst. Pasteur, **1909**, p. 361—401 und 441—471.
— Etat actuel de la question du Kala-azar infantile. Bull. méd. de l'Algérie, **1910**, p. 638—642.
NICOLLE, C., & COMTE, C., Origine canine du Kala-azar. Bull. de la soc. de path. exot., **1908**, p. 299—301.
NICOLLE, C., COMTE, C., & MANCEAUX, L., Recherches sur la Kala-azar (Nouvelle série d'expériences): 2. Kala-azar expérimental du chien. Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis, **1908**, p. 97—116.
— — — Recherches sur le Kala-azar infantile entreprises à l'Inst. Pasteur de Tunis (Nouvelle série de faits et d'expériences): 5. Kala-azar expérimental du singe. 6. La ponction du foie et l'examen du sang périphérique comme moyens de diagnostic du Kala-azar infantile ou expérimental pendant la vie. Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis, **1908**, p. 143—160.

NICOLLE, C., CORTESI, A., & LEVY, E., Application de l'arsénobenzol au traitement du Kala-azar de l'enfant. Bull. de la Soc. de Path. exot., **1911**, p. 187—189.

NICOLLE, C., & LÉVY, E., Un cas de Kala-azar terminé par la guérison. Bull. de la Soc. de Path. exot., **1911**, p. 138—140.

NICOLLE, MORPURGO, L., MARA, E., CORTESI, A., LÉVY, E., CONOR, A.. & CONSEIL, Nouveaux faits d'observation ou d'expérience rélatifs au Kala-azar: III. Vingt-troisième observation tunisienne de Kala-azar; Noma; Essai de traitément par l'arsènobenzol dans la période cachectique: Insuccès. VIII. Seconde contribution à la quinzième observation tunisiénne de Kala-azar; guérison naturelle. Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis, **1911**, p. 111—125.

NOVY, F. G., Successful Canine Infection with Cultures of Leishmania infantum (C. NICOLLE). Journ. of the Americ. med. Assoc., **1908**, p. 1423—1424.

— Sur Leishmania infantum. Bull. de la soc. de path. exot., **1909**, p. 385—387.

PATTON, W. S., Preliminary Report on the Development of the Leishman-Donovan Body in the Bed Bug. Scient. Memoirs of the Gov. of India, **1907**, Nr. 27, p. 1—19.

— The Development of the Leishman-Donovan Parasite in Cimex rotundatus Scient. Memoirs of the Gov. of India, **1907**, Nr. 31, p. 1—18.

— Inoculation of Dogs with the Parasite of Kala-azar [Herpetomonas (Leishmania donovani)] with some remarks on the Genus Herpetomonas. Parasitology, **1908**, p. 311—313.

PHILLIPS, L., Note on the occurrence of the Leishman-Donovan parasite in Arabia and Egypt. Journ. of trop. med. and hyg., **1904**, p. 236—237.

PIANESE, G., Sull'anemia splenica infantile. 2⁰ Reunione dei Patologi in Roma. Gazetta internationale di medicina, **1905**, 5.

— Ulteriori ricerche sull'Anaemia infantum a Leishmania. Atti della reale accad. med.-chirurgico di Napoli, **1908**, Nr. 2, p. 16.

— Caratteri clinici e reperti ematologici e istopatologici onde si differenzia l'Anaemia infantum a Leishmania (Pianese) de l'Anaemia infantum pseudoleucemia (Jaksch). Atti della reale accad. med.-chirurg. di Napoli, **1909**, Nr. 1, p. 26.

PRASHAD, D. N., Kala-azar in Patna. Ind. med. gazette, **1910**, p. 295—296.

DE RAADT, O. L. E., Het voorkomen van Kala-azar of Tropische splenomegalie in Nederlandsch Indie. Geneeskundig Tijdschr. voor Nederlandsch Indie, **1909**, p. 759—783.

RACH, E., & ZARFL, M., Ueber den kulturellen Befund bei dem in Wien beobachteten Fall von Kala-azar. Deutsches Arch. f. klin. Med., **1909**, S. 387 bis 396.

ROBERT, L., Un cas de Kala-azar observé à Madagascar. Ann. d'hyg. et de méd. colon., **1910**, p. 765—785.

ROGERS, L., Preliminary Note on the Development of Trypanosoma in Cultures of the Cunningham-Leishman-Donovan Bodies of Cachexial Fever and Kala-azar. Lancet, **1904**, p. 215—216.

— On the Development of Flagellated Organism (Trypanosomes) from the Spleen Protozoic Parasites of Cachexial Fevers and Kala-azar. Quarterly journ. of microc. scienc., **1904**, p. 367—377.

— The conditions affecting the development of flagellated organism from Leishman bodies and their bearing on the probable mode of infection. Lancet, **1905**, p. 1481—1487.

— The Diagnostic and Prognostic Value of the Leucopenia of Cachexial Fever and Kala-azar, and its treatment by quinine and bone-marrow. Brit. med. journ., **1905**, p. 705—710.

— Further work on the Development of the Herpetomonas of Kala-azar and Cachexial Fever from Leishman-Donovan bodies. Proceedings of the Royal Soc., Series B, Nr. 517, p. 248—293.

— A peculiar intraglobular Cirrhosis of the Liver produced by the protozoal parasite of Kala-azar. Ann. of trop. med. and paras., **1909**, p. 147—152.

ROSS, R., Note on the Bodies recently described by Leishman and Donovan. Brit. med. journ., **1903**, p. 1359.

— Further notes on Leishmans bodies. Brit. med. journ., **1903**, p. 1401.

— The Leishman-Donovan Body found at Omdurman. Brit. med. journ., **1904**, p. 1049.

ROW, Leishmania donovani and L. tropica. Brit. med. journ., **1912**, Vol. 1, 717.

SANGIORGI, G., Sulla presenza di forme si Leishmania infantum (Nicolle) nella pulce (Pulex serraticeps) dei cani randagi di Catania. Pathologica, **1911**, Nr. 53, p. 23—24.

SANGIORGI, G., Ancora sulla presenza di forme di Leishmania nel Pulex serraticeps. Pathologica, **1911**, Nr. 56, p. 89—90.
SCORDO, F., Prime ricerche sul ricambio materiale in un caso di Kala-azar. Studi intorno ad alcune malattie trop. della Calabria e della Sicilia, **1910**, fasc. 2, p. 22—38.
— Contributo alla conoscenza della pathologia dei reni e delle capsule surrenali nel Kala-azar. Studi intorno as alcune malattie trop., **1910**, fasc. 2, p. 51—54.
SENEVET, Sur la fréquence de la leishmaniose canine à Alger etc. Bull. soc. pathol. exot., Vol. 5, 89, **1912**.
SERGENT, ED. & ET., Kala-Azar. Exist. de la Leishm. chez les chiens d'Alger. Bull. de la soc. de path. exot., Vol. 3, 510, **1910**.
SERGENT, LOMBARD & QUILICHINI, La leishmaniose à Alger etc. Bull. soc. pathol. exot., Vol. 5, 93, **1912**.
SLUKA, E., & ZARFL, M., Ein Fall von Kala-azar aus Taschkent in Wien. Deutsches Arch. f. klin. Med., **1909**, S. 356—386.
SMITH, J., A case of piroplasmosis. Splenectomy followed in eight months by death. Indian med. gaz., **1906**, p. 15—16.
SPAGNOLI, G., Nuovi casi di Kala-azar nel Comune di Messina. I focolai endemici di Camare e Casalotto. Studi intorno alle malattie trop., **1911**, p. 31—35.
— Intorno alla guarigione spontanea del Kala-azar. Studi intorno alle Malattie trop., **1911**, fasc. 2.
TASHIM, J., Sur l'existence en Tripolitaine du Kala-azar et de la Fièvre méditerranéenne. Bull. de la soc. de path. exot., **1910**, p. 511—512.
THOMSON, General Report of Kala-azar commission etc. Wellcome research laborat. Khartoum, IV. Report, **1911**, p. 143.
VISENTINI, A., Sull'anatomia pathologica del Kala-azar osservato in Calabria e Sicilia. Studi intorno ad alcune malattie trop. in Sic. e Calabria, **1910**, fasc. 1.
— Una carta geografica della distribuzione della Leishmaniosi in Italia. (Kala-azar e Bottone d'Oriente). Con tavola. Studi intorno alle malattie trop., **1911**, fasc. 1, p. 28—30.
VOLPINO, Experimentelle Infektion mit Leishmania-Inf. in die Hornhaut des Kaninchens. Centralbl. f. Bakt., Orig., 1. Abt., **1911**.
YAKIMOFF, W. L., & KOHL-YAKIMOFF, N., Leishmaniose canine à Tunis. Bull. de la soc. de path. exot., **1911**, p. 452—453.

Leishmania tropica s. furunculosa.

Definition.

(Erreger der Orientbeule = Leishmaniasis cutanea.)

Leishmaniasis cutanea ist eine lokale Erkrankung der Haut, selten auch der Schleimhaut, die in Form charakteristischer Knoten oder Geschwüre, die auch multipel sein können, auftritt. Die benachbarten Lymphdrüsen und Stränge können beteiligt sein. Nach Monaten kommt es unter Narbenbildung zur Ausheilung und es bleibt meist eine Immunität zurück. Befallen werden fast nur unbedeckte Körperstellen. Die Affektion tritt endemisch auf.

Geschichtliches.

1903 beschrieb WRIGHT bei einer sog. Orientbeule aus Armenien Protozoen kurz nach der Entdeckung der Leishmania donovani und aus seiner Beschreibung ging unzweifelhaft hervor, daß es sich um Erreger der gleichen Art handeln müsse, der der Name Leishmania tropica fast allgemein beigelegt wurde. Bald bestätigten Befunde aus den verschiedensten Weltgegenden, daß die „endemischen Beulen“ fast alle durch diesen Erreger verursacht würden, der zweifellos früher schon mehrfach beobachtet war. Diese lokalen Hautaffektionen

werden nach dem Ort des Vorkommens mit vielerlei Namen belegt, deren wichtigste genannt werden müssen, obwohl der Name Orientbeule, wie viele Autoren auch fordern, am besten in wissenschaftlichen Arbeiten vorwiegend gebraucht werden sollte.

Benennungen der „Orientbeule“:

Aleppo-, Bagdad-, Biskra-, Buschär-, Delhi-, Gafra-, Liban-, Nil-, Sartenbeule etc. Sahara-, Pendhe-, Sartengeschwür. Aschabadka (Taschkent), Chabb (Süd-Sibirien), Godowik (Kaukasien). — il jarassy (tartarisch), Salek (persisch), Hhab-el-Seneh = Jahresbeule — büsrel temér (arabisch), Phurmia Aschibani (türkisch) = Dattelbeule — peschechurda (sartisch) = Fliegenbiß. — Ulcera de Bauru (Brasilien) — Pian Bois, Boschy yaws (Guyana). —

Es dürfte noch eine ganze Reihe von Namen geben, die aber unmöglich alle hier aufgeführt werden können. Bemerkt sei ausdrücklich, daß die Namen nicht überall nur für die echten Leishmania-Beulen, sondern zum Teil auch für klinisch ähnliche Prozesse angewandt werden (z. B. Nilbeulen), was nicht erstaunlich ist, da es ja Vulgär-Namen sind.

Geographische Verbreitung der Orientbeule.

Echte Orientbeule ist festgestellt:

In Afrika: Marokko, Tunis, Tripolis, Algier, tunesische und algerische Sahara, Aegypten, Sudan, oberes Niger-Gebiet.

In Asien: Kleinasien, Syrien, Mesopotamien, Arabien, Persien, Kaukasus, Turkestan, Turkmenien, Afghanistan, Buchara, Indien (besonders das Talgebiet des Indus, N.-W.-Provinzen, Punjab), Südsibirien (?), China (?).

In Europa: Kalabrien, Sizilien, Kreta, Cypern, Griechenland(?), Südrußland (Krim).

In Amerika: Brasilien (Bauru, Bahia, Rio de Janeiro (?), S. Paulo), Französisch Guyana, Surinam, Panama, Columbien, Peru.

Australien und Südsee: Neu-Kaledonien, Nord-Queensland (?)*).

Klinik.

1. Inkubation. Die Inkubationszeit der Orientbeule ist eine recht schwankende nach den Erfahrungen der verschiedenen Länder. Nach Marzinowsky kann sie 14 Tage bis 2—3 Monate und länger dauern, in einem Selbstversuch von ihm betrug sie 70 Tage, nach Wenyon im Mittel 2 Monate (Bagdad). Manson sah einen Fall, wo sie offenbar 5 Monate gedauert hatte. In der Regel darf man eine mehrwöchige Inkubation als sicher annehmen.

2. Lokalisation. Charakteristisch für die Lokalisation der Orientbeule ist, daß sie fast nur an Körperstellen auftritt, die unbedeckt gehalten werden. So bei Europäern besonders im Gesicht und an den Vorderarmen. Bei Eingeborenen auch an Beinen und Stellen, die ohne Kleidung bleiben. Bei stillenden Frauen (auch Europäerinnen) sind auch Beulen am Busen beobachtet worden.

Schleimhautaffektionen (s. später) sind meist nur in der Mundschleimhaut entdeckt worden und scheinen vom Lippenrand auszugehen.

3. Entwicklung auf der Haut. Es entsteht zunächst an einer Stelle ein roter Fleck, dann eine kleine Papel; nach mehreren

*) Nach einer Angabe Scheubes von Mac Donald gefunden, Literaturangabe fehlt.

Wochen wird die Papel größer und bildet zunächst dann noch meist ein reaktionsloses umschriebenes Knötchen. Allmählich wird unter Infiltration der Cutis der Knoten größer und derber. Die Oberfläche kann glatt bleiben, sie kann aber auch höckerig werden, die Umgebung ist entzündlich gerötet. So kann es im Verlauf von 1 bis mehreren Monaten zum Entstehen eines bohnen- bis nußgroßen Gebildes kommen. Nach Reinhardt, dessen vorzüglicher Beschreibung ich hier folge, bildet sich die Infiltration zirkumskript unter der Epidermis im Corium und in der Cutis und die Epidermis selbst wird erst sekundär in Mitleidenschaft gezogen. „Bereits nach einigen Wochen des Bestehens (in der Regel später) kann die degenerierte Epidermis mit dem durchsickernden serösen Sekret zu einer meist festhaftenden schmutzig gelblich-braunen Kruste eintrocknen.“ Jetzt kann es allmählich zur Rückbildung der Beule kommen, meist aber entsteht ein Geschwür, indem die Epidermis in der Mitte zerstört wird und der Knoten zentral erweicht. So können dann Ulzerationen und Verschorfungen, evtl. auch mit neuer Bildung des Epithels abwechseln in einer Zeit, die sich bis zu einem Jahre hinzieht. Unter dem abgelösten Schorf treten die starken Granulationen zutage. Die Geschwüre können vereinzelt auftreten, sie können aber auch multipel (bis 20—30 sind beobachtet) sein und so nahestehende konfluieren.

Kommt es schließlich zur Ausheilung, so bildet sich durch Schrumpfungen des Granulationsgewebes eine Narbe, die sich „je nach Form der Ulzerationen als rundliche oder ovale, zuweilen auch unregelmäßige, haarlose, meist bräunliche pigmentierte oder fleckige Narbe, von Einpfennig- bis Dreimarkstückgröße und größerem Umfange darstellt“ (Reinhardt).

Es kann auch besonders bei Kindern und im Gesicht bei der Heilung zu weitgehenden Defekten durch ausgedehnte Geschwürs- und darnach Narbenbildungen kommen.

Es ist bereits erwähnt, daß nicht alle Beulen zur Ulzeration gelangen. Neuerdings sind derartige Formen mehrfach beschrieben, die ja klinisch besonders wichtig sind. So sah Reinhardt „Knoten, die sich in Gestalt einer mehr oder minder flach ausgebreiteten Schwellung von verrukösem Charakter präsentieren, die zuweilen bedeutenden Umfang annehmen, z. B. eine ganze Wange befallen können.“ In Aegypten sahen Ferguson & Richards diese nichtulzerierenden Formen bald als flache, bald als tumorartige (Granulom) wuchernde Infiltrate; beide Formen konnten auch multipel auftreten. Im Sudan sahen Thomson & Balfour solche direkt Keloiden ähnelnde Leishmania-Granulome, die sich durch lange Dauer (2 Jahre) auszeichneten. Auch Markham Carter beschrieb solche nicht ulzerierende Formen aus Indien.

Andere Erscheinungen im Verlauf der Entstehung: Von vielen Seiten wird angegeben, daß zu Beginn der sich manifestierenden Affektion Allgemeinerscheinungen in Form von Kopfschmerzen, Hitze, Frösteln und Fieber auftreten können. Auch Fieberanfälle in der Inkubationszeit scheinen vorzukommen. Auch während des Verlaufs der Infektion sind schubweise Fieberanfälle, einhergehend mit frischer Ulzerierung beobachtet, die vielleicht zum Teil auf bakterieller Mischinfektion beruhen könnten.

Das Lymphgefäßsystem in der Nähe der Beulen kann gleichfalls affiziert sein. Schwellung benachbarter Lymphstränge und

Drüsen, die zuerst Jeanselme beschrieb, scheinen doch häufiger zu sein, als man bisher annahm. Gabbi & Lacava sahen mehrere Fälle. Werner sah einen aus Brasilien, bei dem die Beule auf dem linken Vorderarm saß und die rechten Halsdrüsen walnußgroß geschwollen und mit Leishmanien infiziert waren.

4. Affektionen der Schleimhaut: Carini, Miranda & Splendore haben aus Brasilien durch Leishmania verursachte Schleimhautaffektionen beschrieben. Bei einem solchen Fall von Carini war es zu weitgehenden Defekten im Rachen und Geschwürsbildung in der Nase gekommen. Der betr. Patient hatte ein Jahr vorher ein Leishmania-Geschwür am Bein gehabt, und Carini gibt an, daß sich öfters solche Fälle fänden, wo eine Hautaffektion derjenigen der Schleimhaut vorausgegangen sei, die dann in der Nähe von Mund und Nase saß. Zum Teil entstanden sie aber auch zuerst im hinteren Rachenraum, wo mechanische Uebertragung recht unwahrscheinlich sei. Solche früher als „Buba brasiliana" beschriebene Fälle gehören also zum Teil sicher zur Leishmaniagruppe.

Unter dem Namen Espundia — der auch für andere ulzeröse Prozesse in Südamerika gebraucht wird — beschrieb Escomel aus Zentral-Peru eine Affektion, die mit einem Primäreffekt in Form eines granulierenden Geschwüres am Bein, Vorderarm, Hals oder Brust beginnt. Längere Zeit später, oft nach Jahren, entstehen ulzeröse Prozesse der Nasen-, Mund- und Rachenschleimhaut, die äußerst chronisch verlaufen und 15—20—30 Jahre dauren können.

In eingesandtem Material von Escomel konnten Laveran & Nattan-Larrier Leishmanien nachweisen. Sie halten sie für eine differente Art, da der Kern nicht „abgerundet" sei, wie bei L. tropica und donovani, sondern abgeplattet der Wand anliege. Nach meinen Beobachtungen sieht man dies auch bei den anderen Leishmanien nicht selten.

In Kreta sahen Cardamatis & Melissidis neben multipeln Papeln im Gesicht auch solche auf der Schleimhaut der Lippen sitzen.

5. Dauer der Affektion: Es ist bereits erwähnt, daß die Dauer eine beträchtliche ist, man kann als Minimum ein halbes, als Mittel ein Jahr annehmen. Der Vulgärname in vielen Gebieten bedeutet auch direkt „Jahresbeule".

6. Immunität*): Während, solange die Beule im Entstehen begriffen ist, also in den ersten Wochen, besonders auch an anderen Körperstellen noch solche auftreten können, bildet sich allmählich mit der Ausheilung eine Immunität heraus. In manchen Gegenden (Bagdad) scheint die Immunität eine vollständige zu werden und Neuinfektionen bleiben später für das ganze Leben aus. So kommt es, daß an endemischen Plätzen, wo die Bewohner fast alle als Kinder infiziert und immunisiert werden, später fast nur zugewanderte Erwachsene erkranken. Von dieser Erfahrung machen die Bagdad-Juden schon lange Gebrauch durch Impfung mit Beulensaft an Stellen, wo die Beule und Narbe am wenigsten hinderlich erscheint.

---

*) Das Ausführliche ist der Stoffeinteilung gemäß in dem Sonderkapitel dieses Handbuches („Immunität bei Protozoen") zu suchen.

Aus anderen Gegenden wird beschrieben, daß mehrfaches Erkranken vorkommt, so von Flu aus Surinam; ferner hält es Wenyon für möglich, daß die Aleppobeule nicht absolute Immunität gegen die Bagdadbeule macht.

Pathologische Anatomie.

Fast übereinstimmend von allen den zahlreichen Untersuchern der Haut wird angegeben, daß das Charakteristische die Neubildung von Granulationsgewebe in der Cutis ist, die je nach Art der Beule mehr oder weniger ausgedehnt ist. In diesem Gewebe finden sich dann zahlreiche einkernige Zellen, die die Wirtszellen der Parasiten darstellen und oft in größeren Haufen zusammenliegen (Tafel, Fig. 27). Daneben finden sich aber auch parasitenhaltige Polynukleäre. Die oberflächlich durch die Ulzeration bedingten Veränderungen brauchen wohl kaum besonders besprochen zu werden. In den tieferen Schichten des reichlich Lymphocyten und Plasmazellen enthaltenden Gewebes finden sich — nach Reinhardt — auch riesenzellenhaltige Knötchen.

Unna glaubt neuerdings — auf Grund der Betrachtung von Bildern und Moulagen — daß die Orientbeule als eine nekrotisierende Folliculitis der Lanugohaarbälge bezeichnet werden müsse und nimmt an, daß wohl die Parasiten zuerst an den Follikeleingängen haften und von hier aus in die oberflächliche Cutis der Umgebung eindringen.

Parasitenbefunde: Die Parasiten befinden sich in den Affektionen meist in großen mononukleären Zellen eingeschlossen, kommen aber auch in polynukleären vor. Freie Parasiten finden sich vor allem häufig in offenen, ulzerierenden Beulen. Ferner sind Parasiten gefunden in Lymphdrüsen, und zwar von Gabbi & Lacava in einer entzündeten epitrochlearen Drüse der Nachbarschaft einer Beule. Die Parasiten waren zahlreich in Haufen gelagert, mononukleäre Zellen mit Parasiten fehlten, doch fand sich eine parasitenhaltige polynukleäre. Werner fand dann die oben beschriebene Drüsenschwellung einer nicht benachbarten Drüse und konnte gleichfalls darin mehrere Leishmanien frei und in einer polynukleären Zelle nachweisen. An eine Generalisation des Virus glaubt Werner trotz dieses Befundes nicht, sondern eher an eine unbeachtete Neuinfektion im Verbreitungsbereich dieser Drüse. Bei dem stark ulzerativen Charakter aller bisher in Brasilien beobachteten Fälle halte ich letzteres für ziemlich ausgeschlossen. Für eine zeitweise Generalisation der Erreger sprechen die beobachteten Fieberanfälle. R. O. Neumann fand auch bei einem Fall aus dem Kaukasus zweimal freie Parasiten im peripheren Blut, zur Zeit wo leichtes Fieber bestand. Der Befund ist bis jetzt vereinzelt, und müßte vor allem kulturell nachgeprüft werden. Row untersuchte in Indien das Blut von 40 Infizierten erfolglos; Wenyon konnte den Befund in Bagdad auch durch das kulturelle Verfahren nicht bestätigen. Erwähnt sei, daß James in Delhi, wo Orientbeule sehr häufig ist, zahlreiche geschwollene Milzen punktierte, ohne Leishmanien (es geschah wegen des evtl. Zusammenhanges mit Kala-Azar) zu finden.

Im Blute von Beulenkranken fanden übrigens Nattan-Larrier & Bussière eine Zunahme der großen Mononukleären.

Morphologie und Biologie der Erreger.

1. Die Parasiten im Körper.

In Orientbeulen sind schon vor vielen Jahren die Parasiten gesehen. aber dem damaligen Stand der Kenntnisse entsprechend nur mangelhaft beschrieben worden. Verschiedene Autoren haben sie auch richtig als Parasiten erkannt, so 1884 Cunningham. 1891 beschrieb sie auch Firth, der sie für Sporozoen hielt und Sporozoa furunculosa benannte; er erkannte sie auch schon als Zellschmarotzer und zum Teil ist seine Beschreibung als richtig anzuerkennen.

Die erste richtige Beschreibung mit Photogrammen gab Wright, der noch in Unkenntnis der Leishmania donovani den Namen Helcosoma tropicum vorschlug; Marcinowsky beschrieb wenig später den Erreger als Ovoplasma orientale. Nach Erkennung der Zugehörigkeit zu den Leishmanien wurde der Name Leishmania tropica allgemein eingeführt. Die Einwände gegen den Firthschen Namen sind zum Teil berechtigt, aber da wir uns nach den Gesetzen der internationalen zoologischen Nomenklaturkommission zu richten haben, muß sein Name „furunculosa" übernommen werden, da seine Beschreibung zum Teil zweifellos richtig ist. Ich kann mich darin der Forderung R. Blanchards & Brumpts anschließen, daß der Erreger somit Leishmania furunculosa*) und nicht tropica heißen muß. Mit dieser Richtigstellung kann auch der Mediziner um so mehr einverstanden sein, als die Bedeutung des Zusatzes „tropica" ja gar nicht mehr zu Recht besteht.

Morphologisch verhält sich Leishmania tropica (furunculosa) fast genau wie L. donovani (Tafel, Fig. 19—27). Es ist jedoch schon verschiedenen Autoren aufgefallen, daß bei ihr schmale, längliche Formen häufig vorkommen; erst neuerdings beschreiben Risa & Mustafa 3 Arten: 1. kurze ovale, an beiden Enden zugespitzte, 2. lange spindelförmige, 3. birnförmige.

Auf Grund der Untersuchung von Material beider Affektionen verschiedener Herkunft möchte auch ich in diesen langen, schmalen Formen einen morphologischen Unterschied gegenüber der L. donovani erkennen (Tafel, Fig. 25, 26). Ferner findet man öfters in ulzerierten Geschwüren rundliche vakuolisierte Parasiten die — offenbar zum Teil in Degeneration — mir auch größer erscheinen als ich es bei verschiedenen Kala-Azarfällen sah. (Tafel, Fig. 19 und 20.)

Erwähnt sei, daß Risa & Mustafa Beweglichkeit der Parasiten gesehen haben wollen, einmal auch einen lebhafter beweglichen mit Geißel.

Die Teilung findet auch bei L. tropica (furunculosa) nach dem Schema der Zweiteilung statt.

2. Züchtung der Parasiten.

Die Züchtung der Erreger gelang 1908 Nicolle auf McNeal-Novy-Agar und vor allem auf N.N.N.-Agar. Am 4. Tage treten die ersten Flagellaten auf, die am 8.—10. Tage am reichlichsten

*) Trotz der Pluralbildung in Firths Namen.

waren. Die Kultur ist viel üppiger als bei Leishmania infantum. Ungefähr vom 20. Tag ab neigen die Flagellaten zu Agglomeration. Die Lebensfähigkeit der Kulturen bei 22° C ist ungefähr 2 Monate. Ueberzüchtung gelang in vielen Generationen, wobei die Kultur stets rascher und reichlicher sich entwickelt als bei L. infantum.

In der Erstkultur traten zuerst birnförmige Flagellaten auf. Die Unterschiede gegenüber L. infantum sind nicht sehr groß, doch fiel Nicolle & Sicre 1. eine frühzeitige Teilung der Geißel bei L. tropica auf und 2. daß die Geißel viel gewundener und länger als bei L. infantum ist. Dieselbe mißt 16—26 μ (im Mittel 20,5). Die Flagellaten selbst haben eine Länge bis 40—45 μ mit Geißel bei 2—4 μ Breite. Man kann neben blaßblau sich färbenden auch violett tingierte Flagellaten sehen. In alten Kulturen treten runde Formen auf. Später konnten Nicolle & Manceaux auch beobachten, daß die Kulturen nicht nur im Kondenswasser, sondern wenn der Agar feucht war, auch auf dessen Oberfläche nach 4—5 Tagen als leichter Belag erschienen. Sie geben an, daß die Färbung dieser Flagellaten viel schöner gelingt als derjenigen aus Kondenswasser.

Mit indischer Orientbeule gelang die Züchtung Row 1909, und zwar fand er als bestes Medium menschliches Serum, und zwar als besonders geeignet solches von Tuberkulösen. Die Züchtung gelang ihm jedoch nur in der ersten Generation; die Züchtung auf N.N.N.-Agar blieb zunächst erfolglos. Inzwischen gelang ihm auch diese und er konnte bisher 35 Generationen davon züchten. Gegenüber den Kulturen indischer Kala-Azar glaubte er bei der ersten Methodik verschiedene Unterschiede gefunden zu haben und zwar:

1. Die Kulturflagellaten sind länger und dicker als bei Kala-Azar,

2. resistenter gegen äußere Einflüsse; noch 3 Tage nach der Entnahme gelingt die Züchtung, während Kala-Azar 24 Stunden nach der Entnahme nicht mehr züchtbar ist.

3. Die Geißel ist länger und hat mehr regelmäßige Wellen als bei Kala-Azar. (Dies stimmt mit Nicolles Beobachtungen überein.)

4. Verunreinigung mit anderen Keimen hemmt die Weiterentwicklung weniger als bei Kala-Azar.

5. Entwicklung in Flagellaten findet innerhalb 48—72 Stunden statt, im Gegensatz zu Kala-Azar, bei dem sie zweimal so lange dauert.

6. Das beste Medium für die Kultur war menschliches Serum im Gegensatz zu Kala-Azar.

7. Das Temperaturoptimum lag bei 25—28 evtl. 30°; gegen 22° bei Kala-Azar.

Markham Carter erhielt auf ähnliche Weise in Nordindien Kulturen durch Vermischen mit Natrium citricum, normalem Serum und Erythrocyten, welch beide letztere vorher 5 Minuten bei 56° erwärmt gewesen sein müssen. Er sah nach 36 Stunden Flagellaten, die trotz Verunreinigung mit Bakterien bis zu 120 Stunden zunahmen. Er sah schlanke blaue („monadine") Formen und rundliche bereits sich rosarot färbende. Die ersteren hielt er für ♂, die letzteren für ♀. Er sah auch häufig die beiden Arten paarweise übereinander liegen. Er glaubt, daß seine Parasiten von denen Rows verschieden seien und schlägt den Namen Leishmania cunninghami vor.

Marcinowsky konnte bei wahrscheinlich kaukasischer Orientbeule auf N.N.N.-Agar züchten. Auch er unterschied Geschlechtsformen, und zwar ♂ Flagelatten, länglich, relativ klein, mit großem Kern (oft

im Chromidialzustand) und ♀ mit rundem, kleinem Kern. Er gibt an, im frischen Präparat auch Kopulation beobachtet zu haben, aus der ein ovaler Körper ohne Geißel und mit einem zentralen Kern hervorgehe.

Es besteht somit auch hier zwischen den Beobachtungen in Indien und denen anderer Gebiete ein ähnlicher Gegensatz wie bei Kala-Azar, nämlich, daß die Züchtung dort auf N.N.N.-Agar und in mehreren Generationen meist mißlang; auch hier müßten nochmals eingehende Nachprüfungen erfolgen, ehe der Unterschied als definitiv anerkannt werden kann.

3. Uebertragungsversuche.

a) Mit Virus von Mensch zu Mensch.

Die Angaben der Selbstimpfung zwecks Immunisierung aus Bagdad bewiesen schon diese Möglichkeit der Uebertragung. Sie ist inzwischen auch experimentell von verschiedenen Seiten bestätigt worden.

Marzinowsky verimpfte sich ein kleines Granulationsstückchen in die Handfläche. Nach 70 Tagen fühlte er Kopfweh, Hitze, leichtes Frösteln, bald darauf bildete sich ein kleines Knötchen. Dies wurde am 17. Tage exzidiert, worauf nach 10 Tagen ein neues Knötchen entstand, das nach 3 Monaten erbsengroß war. Es wurde nach 6 Monaten exzidiert, zeigte den typischen Bau der Orientbeule (Granulationsgewebe) und enthielt massenhaft Leishmanien.

Wenyon verimpfte in Bagdad Beulensaft interkutan und sah nach 7 Wochen eine ca. 5 mm große Papel entstehen. Nach ihm impfte Dr. Saati von Monsul zu prophylaktischen Zwecken ca. 3 Dutzend Leute am Bein. Nach 2 Monaten, selten erst nach 3—4, entsteht dann ein typisches Geschwür.

b) Mit Virus vom Mensch auf Tiere und Passagevirus.

Versuche der Uebertragung auf Tiere waren deshalb begründet, weil schon in der ältesten Literatur sich die Angabe findet, daß Haustiere an endemischen Plätzen gleichfalls sehr häufig an Beulen erkrankten. Die meist beschuldigten Tiere sind fast überall Hunde, und zwar sollen die Läsionen besonders an oder im Mund, an der Nase, selten auch an den Augen sitzen; nach Marzinowsky eventuell auch an den Brustwarzen. Von anderen Tieren wurden Pferde, Kamele, Katzen, auch Vögel (Kanarienvögel) beschuldigt.

Alle Untersuchungen nach Parasiten bei verdächtigen Tieren waren aber bis jetzt erfolglos mit vielleicht einer Ausnahme. James fand in einer verdächtigen Affektion beim Hunde nur Spirochäten, Wenyon untersuchte in Bagdad 110 Hunde (auch Milz, Leber und Knochenmark) stets mit negativem Erfolge.

Der einzig positive Befund könnte vielleicht die oben (S. 444) erwähnte Leishmaniasis eines Hundes in Elisabetpol sein, wo Orientbeulen sehr häufig sein sollen. Dort hat es sich aber um eine schwere Allgemeinerkrankung gehandelt, wie wir sie aus anderen Gebieten, wo von Orientbeulen der Hunde die Rede ist, nie erwähnt finden. Dchunkowsky & Luhs geben auch an, daß sie im Blut und inneren Organen Leishmanien gefunden haben; eine Angabe dieser über einen Befund in den Ulzerationen fehlt aber ganz. Selbst letzteres würde nichts beweisen, da auch bei Kala-Azar Parasiten in Hautaffektionen gefunden sind. Die beim Menschen nur ausnahmsweise

beobachtete Generalisation der Leishmania tropica (s. furunculosa) läßt es vor allem bisher unwahrscheinlich erscheinen, daß dieser Fall hierher zu rechnen ist.

Die Uebertragung auf Affen und Hunde ist Nicolle & Sicre und Manceaux in Tunis zuerst gelungen. Ein Macacus sinicus wurde intrakutan an oberen Augenlidern, Nasenwurzel und den Supraorbitalbogen geimpft; 5 Tage später auch an den Ohren. An den Stellen der Erstimpfung begann nach 24 Tagen die Reaktion in Form kleiner Papeln bzw. Ulzerationen. Es entstanden typische Affektionen, die 21 Tage andauerten und dann ohne Narbe heilten. Kultur gelang.

Später gelang Nicolle & Manceaux auch noch die Impfung anderer Affen (Macacus cynomolgus, rhesus, inuus). Die Inkubationszeit schwankt zwischen 24—101 Tagen, die Affektion heilt rasch ab; charakteristische Leishmanien finden sich, bleiben aber meist relativ spärlich; Ueberimpfung auf Mensch und Affe (s. später) gelingt.

Auch Hunde konnten im Gesicht (Nähe der Nase) mit dem Tunis-Virus vom Menschen geimpft werden. Die Inkubation betrug ca. 5 Wochen; die Beulen bestanden 20—36 Tage. Bei 2 Ziegen, 2 Katzen, 4 Schafen, 1 Pferd und 2 Eseln blieb die Impfung erfolglos.

Es gelang die Rückimpfung mit Affenvirus auf den Menschen.

Fall I: Früher mit toter und lebender Kultur geimpft, 3 Monate später Affenvirusimpfung: keine Beulenentwickelung;

Fall II: 3 Monate vorher mit lebender Kultur geimpft; 2 Monate nach Affenvirusimpfung kleine Beule, die nach 11 Tagen exzidiert wird; an der Stelle der Kulturimpfung (5 Monate vorher) entsteht auch Beule.

Fall III: 7 Monate nach Affenvirusimpfung Beule (vielleicht lange Inkubation eine Folge von Maltafieber?).

Passagen von Affe zu Affe (besonders Macacus sinicus und cynomolgus) gelangen gleichfalls leicht, die neuen Beulen verhielten sich ganz ähnlich den Erstinfektionen.

Auch Passagen von Hund zu Hund gelangen, wenn auch nicht so sicher wie beim Affen. Eine Rückimpfung von Hund auf den Mensch war erfolglos.

Mit dem indischen Virus gelang Row gleichfalls die Impfung von Affen (Macacus sinicus); er hat jedoch verschiedene Unterschiede gegenüber dem Virus von Tunis gefunden. So war in seinen Versuchen die Inkubationszeit stets ca. 2 Monate, die Knoten wuchsen dann sehr langsam und waren noch nach 3 Monaten unter stetem Wachstum vorhanden. Die Leishmanien fanden sich im Gegensatz zu den tunesischen Versuchen stets sehr reichlich. Von der Affen-Affektion aus konnten neue Affen infiziert werden.

c) Mit Kultur.

Bei der tunesischen Orientbeule gelang die Impfung von Mensch, Affen und Hunden auch mit den Kulturflagellaten von N.-N.-N.-Agar.

Mit einer Kultur 4. Generation vom Menschen konnte in 4 Fällen nur eine Person infiziert werden; nach einer Inkubation von 6 Monaten entstand eine typische Läsion, die 3 Monate bestehen blieb.

Beim Affen gelang es gleichfalls leicht. In einer Serie von 4 Affen erkrankte einer nach Impfung mit Kultur 4. Generation nach 38 Tagen, ein ebenso behandelter nicht. Mit Kultur 1. Generation er-

krankten 2 Affen nach 66 und 68 Tagen und die Beule blieb 44—90 Tage bestehen. Impfung in Leber und Bauchhöhle verlief negativ.

Hundeimpfung war zuerst erfolglos, auch intraperitoneale und hepatale Verimpfung des Inhalts von 20 bzw. 100 Kulturen gab bei Hunden keine Allgemeininfektion (Vergleich mit Kala-Azar!).

Später gelang auch die kutane Hundeimpfung mit Hundekultur II Passage bei einer Inkubation von 80 Tagen.

Das Verhalten des Virus geht am besten aus den zwei zuletzt veröffentlichten Passagereihen von Nicolle & Manceaux hervor.

1. Reihe: Mensch — Kultur — Affe — Affe — Hund — Hund.

2. Reihe: Mensch — Hund — Kultur — Kultur — Hund — Hund — Hund.

Intraperitoneale Verimpfungen blieben außer bei Affen und Hunden auch bei Vögeln, Meerschweinchen und Schaf stets erfolglos.

Die Prädilektionsstelle der subkutanen (interkutanen) Impfung bei Affe und Hund sind die Nase, beim ersteren auch die Augenlider. Am Rumpf gelang die Impfung niemals.

Row gelang in Indien die Ueberimpfung von Kulturen auf Affen nur dann, wenn noch nicht zu Flagellaten entwickelte Leishmaniaformen noch in der Kultur vorhanden waren, also nur mit überlebendem Material.

d) Immunitätserscheinungen bei den Impfversuchen*).

Daß die natürliche und durch Inokulation erworbene Erkrankung der Menschen eine — an manchen Orten fürs ganze Leben bestehenbleibende — Immunität auslöst, ist bereits besprochen. (S. 452.)

Bei den Tierimpfungen zeigte sich zunächst bei Nicolle & Manceaux wie auch Rows Versuchen, daß während der Entwicklung der Beulen bei Affen eine verminderte Resistenz für Neuimpfungen bestand. (Das zeigen ja auch die Fälle von Menschen mit multipeln Geschwüren.)

Nach Abheilung der Infektion trat meist eine Immunität ein; die intraperitoneale Impfung eines Hundes mit 100 Kulturen löste keine solche aus. Dagegen war ein Hund nach erfolgloser subkutaner Inokulation eines schwachen Virus später immun gegen die Impfung. Desgleichen blieb ein Mensch, der einmal mit toter, 1 Jahr später mit lebender und 3 Monate später wieder mit lebender Kultur geimpft war, gleichfalls bei der Impfung gesund. Ein zweiter Mensch, der gleichzeitig mit der lebenden Kultur und nach 4 Monaten mit Virus nachgeimpft war, ging allerdings an. Auch ein Hund, der eine Beule überstanden hatte, widerstand einer $5^1/_2$ Monate nachher erfolgten Inokulation nicht, er war aber 6 Tage vorher kastriert worden, was vielleicht seine Resistenz herabsetzte.

e) Verhalten gegenüber dem Kala-Azar-Virus.

Ein strikter Gegensatz gegen das tunesische Kala-Azar-Virus ist schon in der Unmöglichkeit, mit Leishmania-tropica-Virus eine Allgemeininfektion bei Tieren zu erhalten, gegeben. Andererseits gelang es Nicolle & Manceaux niemals, durch Einverleiben von Kala-

*) Ausführliches zu ersehen im Sonderkapitel „Immunität bei Protozoen" dieses Handbuches.

Azar-Virus in oder unter die Haut eines empfänglichen Tieres eine den Orientbeulen ähnliche Affektion zu erhalten.

Dagegen ergab sich doch eine gewisse Verwandtschaft durch das Experiment.

Ein geheilter Anfall von experimenteller Kala-Azar des Hundes schützt diesen gegen die Impfung mit dem Virus der Orientbeule. Diese Immunität tritt schon während des Verlaufs der ersten Affektion ein.

Hund I: Geheilt vom ersten Kala-Azar-Anfall und immun bei Reinokulation wird 5 Monate später an der Nase mit Orientbeulen-Hundevirus geimpft. (Dasselbe Virus war für 4 andere Hunde infektiös.) Es erfolgt keine Reaktion.

Hund II: Während schwerer Kala-Azar-Infektion mit gleichem Virus wie Hund I geimpft. Es erfolgt keine Reaktion.

Dagegen machte eine vorherige Uebertragung der Orientbeule keine Immunität, sondern nur eine erhöhte Resistenz gegen Kala-Azar beim Affen.

Die endgültige Lösung der Frage der Verwandtschaft beider Parasitenarten kann erst nach genauer Kenntnis der Uebertragungsweise erfolgen. Nicolle & Manceaux halten es nicht für ausgeschlossen, daß die Hunde die natürlichen Wirte auch dieser Leishmaniaart seien.

4. Natürliche Uebertragungsweise der Orientbeule.

Der Sitz der Orientbeulen hat es fast allen Beobachtern wahrscheinlich erscheinen lassen, daß Insekten, und zwar wohl fliegende, die Ueberträger sein müßten. Auch verschiedene Beobachtungen zeigten, daß direkt an der Stelle eines Insektenstiches sich Beulen entwickelt haben. Als Beispiel sei ein Fall Reynauds erwähnt, wo eine Dame, die während des Stillens von einer Mücke auf den Busen gestochen worden war, an dieser sonst bedeckten Stelle eine Orientbeule erhielt.

Von den besonders verdächtigten Insekten seien die hauptsächlichsten genannt.

Stubenfliegen sind vielerorts beschuldigt worden. Die Infektionszeit (nach Abrechnung der Inkubation) trifft an vielen Orten mit der Hauptfliegenzeit zusammen. (Z. B. Row, Cambay.)

Ferner sind die verschiedensten Stechmücken verdächtigt worden, so von Ed. & Et. Sergent Grahamia subtilis und Phlebotomus. Bei einem Fall Darlings aus Columbien soll ein Tabanus als Ueberträger gewirkt haben, während Flu in Surinam Zecken verdächtigte.

Versuche mit Stubenfliegen von Row in Cambay ergaben, daß der Darmsaft einer 3 Std. nach dem Saugen an Beulensaft getöteten Fliege bei Affeninfektion noch infektiös war. Nach 3 Std. fand er bei gezüchteten Fliegen nur zerstörte Reste von Parasiten und glaubte daher, daß nach dieser Zeit keine Uebertragung mehr möglich sei.

Wenyon fand in Stubenfliegen, die er in Bagdad vom Gesicht mit offenen Beulen behafteter Kinder absammelte, zunächst Parasiten im Verdauungstract, die aber sehr rasch degenerierten. Sie müssen nach seiner Ansicht oft als Ueberträger auf offene Wunden wirken.

Cardamatis & Melissidis dagegen wollen bei Fällen aus Kreta noch nach 6 Tagen im Darmtractus von Stubenfliegen typische Leish-

manien (keine Flagellaten) gesehen haben, die sich noch gut färbten. (Bilder fehlen.) Sie meinen, die Infektion könne vielleicht durch die „évacuations" der Fliege zustande kommen.

Die Gebrüder Sergent machten Versuche mit negativem Ergebnis mit Grahamia und Phlebotomus.

Wenyon untersuchte auf seiner Expedition in Bagdad zahlreiche als Ueberträger in Betracht kommende Insekten.

Er fand nur in Wanzen und Stegomyia fasciata eine Entwickelung von Flagellaten.

Von 12 vollgesogenen Wanzen wurden 2 nach 24 Stunden untersucht, davon 1 positiv; 8 nach 48 Stunden, davon 3 positiv; 2 nach 72 Stunden, alle negativ.

Von 80 Stegomyien, die alle 4—5mal gesogen hatten und 24 oder 48 Stunden nach dem letzten Saugen untersucht wurden, fand er 5 mit Flagellaten infiziert (1 außerdem eventl. im Beginn der Entwickelung).

Die Flagellaten glichen sehr Kulturflagellaten; er bildete sehr instruktive Bilder davon ab.

Wenyon glaubt aber, daß diese Entwickelung kein Beweis dafür sei, daß die betr. Insekten als wirkliche Ueberträger wirken, sondern meint, „die Entwickelung finde wahrscheinlich statt wegen der großen aufgenommenen Blutmenge, die als Kulturmedium wirke."

Er glaubt, daß auch zu Pattons Wanzenversuchen bei Kala-Azar die gleiche Bemerkung zu machen sei. Ist diese Ansicht Wenyons richtig, dann müßte ja auch bei Kala-Azar die Entwickelung in Stechmücken gelingen.

Wenyon kommt zur Schlußfolgerung, daß das übertragende Insekt wahrscheinlich manchmal die Stubenfliege und häufiger entweder Moskitos oder Phlebotomus sind.

Es steht somit noch nicht fest, ob Leishmania tropica (furunculosa) durch einen echten Zwischenwirt oder rein mechanisch durch verschiedene Insekten übertragen wird.

Literatur.

Babes, V., Die endemische Orientbeule. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Jena, S. 446—453.

Benoit-Gonin, Note sur le traitement du Bouton d'Orient. Bull. de la soc. de path. exot., **1911**, p. 182—184.

Bettmann & v. Wasielewski, Zur Kenntnis der Orientbeule und ihres Erregers. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1909**, Beiheft 5, S. 175—230.

Cardamatis, J. P., Leishmanioses en Grèce (Bouton d'Orient). Bull. de la soc. de path. exot., **1909**, p. 257—261.

Cardamatis, J. P., & Melissidis, A., Deux cas de Button d'Orient etc. Bull. de la soc. de path. exot., **1911**, p. 454—458.

— — Du rôle probable de la mouche domestique dans la transmission des Leishmania. Bull. de la soc. de path. exot., **1911**, p. 459—461.

Carini, A., Leishmaniose de la muqueuse rhino-bucco-pharyngée. Bull. de la soc. de path. exot., **1911**, p. 289—291.

Carini, A., & Paranhos, U., Identification de „l'Ulcera de Bauru" avec le Bouton d'Orient. Bull. de la soc. de path. exot., **1909**, p. 525—257.

Carter, R. M., Oriental Sore of Northern India etc. Brit. med. journ., **1909**, p. 647—650.

— Non-ulcerating oriental sore; the Cultural Characteristics of the Parasites etc. Ann. trop. med. and paras., **1911**, p. 15—35.

Cunningham, D. D., On the Presence of peculiar Parasite Organisms in the Tissue of a specimen of Delhi Boil. Scient. Memoirs of the Army of India, Part 1, 1885, p. 21—31.

Darling, S. T., Autochthonous oriental sore in Panama. Transact. of the soc. of trop. med. and hyg., **1910**, p. 60—63.
Darling, S. T., & Connor, R. C., A Case of Oriental Sore (Dermal Leishmaniosis) in a native Colombian. Journ. of the Americ. med. Assoc., **1911**, p. 1257—1258.

Escomel, La espundia. Bull. soc. pathol. exot., T. 4, 489, **1911**.

Ferguson & Richards, O., Parasitic granuloma: a condition allied to oriental sore, occuring in Egypt. Ann. of trop. med. and paras., **1910**, p. 151—166.
Firth, R. H., Notes on the appearance of certain sporozooid bodies in the protoplasm of an „Oriental sore". Brit. med. journ., **1891**, p. 60—62.
Flu, Die Aetiologie der in Surinam vorkommenden sog. Boschy-yaws. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., **1911**, S. 624.

Gabbi, Photographies de Bouton d'Orient en Calabre. Bull. de la soc. de path. exot., **1910**, p. 288.
Gabbi & Lacava, F., Il primo caso di bottone d'Oriente in Italia. Atti della reale Accad. dei Lincei, **1910**, p. 301—302.
— — Nuovi esempi clinici di bottone d'Oriente. Studi intorno as alcune malattie trop., **1910**, fasc. 2, p. 55—59.
— — Studio istologico del Bottone d'Oriente e dell'adenite sintomatica. Studi intorno as alcune malattie trop., **1910**, fasc. 2, p. 60—62.
Gros, H., L'ulcère à Leishmania (bouton d'Orient) sur le littoral algérien. Bull. de la soc. de path. exot., **1909**, p. 298—300.

James, S. P., Orient or Deli Sore. Scient. Memoirs of the Gov. of India, **1905**, Nr. 13, p. 1—16.

Kuhn, J., Ein Beitrag zur Kenntnis der Histologie der endemischen Beulen. Virch. Arch., **1897**, p. 372—387.

Lacava, F., Nuovi casi clinici di Bottone d'Oriente. Studi intorno as alcune malattie trop., **1910**, fasc. 3, p. 59—64.
Laveran & Nattan-Larrier, Contrib. à l'étude de la espundia. Bull. soc. path. exot., T. 5, 175, **1912**.
Lindenberg, A., L'Ulcère de Bauru ou le Bouton d'Orient au Brésil. Communication préliminaire. Bull. de la soc. de path. exot., **1909**, p. 252—254.

Manson, Sir P., Oriental sores: Leishman bodies, incubation period of five months. Journ. of trop. med. and hyg., **1907**, p. 17.
Marzinowsky, E. J., Ueber einen positiven Impfversuch von Bouton d'Alepp. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., **1907**, S. 32.
— Die Orientbeulen und ihre Aetiologie. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **1908**, S. 327—343.
— Cultures de Leishmania tropica (S. Ovoplasma orientale), S. Helcosoma tropicum, parasite du Bouton d'Orient. Bull. de la soc. de path. exot., **1909**, p. 591—599.
Marzinowsky, E. J., & Bogroff, S. L., Zur Aetiologie der Orientbeule (bouton d'Orient). Virch. Arch., **1904**, p. 112—123.
Mesnil, Nicolle, M., & Remlinger, P., Sur le Protozoaire du Bouton d'Alep. Compt. rend. soc. Biol., **1904**, p. 167—169.
— — — Recherche du Protozoaire de J. H. Wright dans 16 cas de Bouton d'Orient. Bull. de la soc. de path. exot., **1908**, p. 41—44.
Minchin, E. A., The Development of the Parasites of Oriental Sore in cultures. Brit. med. journ., **1909**, p. 842.
Moreira, J., Existe na Bahia o Botao de Biskra? Ref. Monatsh. f. prakt. Derm., **1896**, S. 592.

Nattan-Larrier, L., & Bussière, A., Formule leucocytaire des sujets atteints de bouton d'Orient. Revue de méd. et d'hyg. trop., **1908**, p. 7—12.
— — Répartition des Leishmania dans le Bouton d'Orient. Bull. de la soc. de path. exot., **1909**, p. 26—29.
Nattan-Larrier, L., Touin & Heckenroth, F., Sur un cas de Pian-Bois de la Guyane (Ulcère à Leishmania de la Guyane). Bull. de la soc. de path. exot., **1909**, p. 587.
Neumann, R. O., Leishmania tropica im peripheren Blut bei der Delhibeule. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., **1909**, p. 469—472.
Nicolas, Ch., Trois observations de bouton d'Orient en Nouvelle-Calédonie. Bull. de la soc. de path. exot., **1910**, p. 323—326.
Nicolle, C., Culture du parasite du Bouton d'Orient. Compt. rend. acad. sc., **1908**, p. 842—843.

NICOLLE & MANCEAUX, L., Recherches sur la bouton d'Orient, cultures, reproduction expérimentale, immunisation. Ann. inst. Pasteur, **1910**, p. 674—720.
— — Données expérimentales nouvelles sur le bouton d'Orient. Bull. de la soc. de path. exot., **1911**, p. 134—137.
— — Application de l'arsénobenzol au traitement du bouton d'Orient. Ebenda, **1911**, p. 185—186.
— — Culture de Leishmania tropica sur milieu solide. Compt. rend. soc. Biol., **1911**, p. 712—713.
NICOLLE, C., & SICRE, A., Reproduction expérimentale du Bouton d'Orient chez le singe (Macacus sinicus). Compt. rend. soc. Biol., **1908**, p. 1026—1098.
— — Recherches sur le Bouton d'Orient. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis, **1908**, p. 117—125.
PULVIRENTI, G., Sulla presenza del Bottone d'Oriente a Catania (Nota preventiva). Pathologica, T. 3, p. 27, **1911**.
REINHARDT, AL., Der Erreger der Aleppobeule (Orientbeule) (Leishmania Wright). Histologie der Aleppobeule. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **1909**, S. 49—62.
— Die endemische Beulenkrankheit oder Orientbeule. Deutsche med. Wochenschrift, **1909**, Nr. 34.
REYNAUD, G., Boutons du Nil ou Boutons d'Orient. Ann. d'hyg. et de méd. colon., **1907**, p. 44—47.
RISA & MUSTAFA, Der Erreger der Aleppobeule und seine Kultur. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., **1912**, S. 126.
ROW, R., Observations on the development of flagellated organisms from the parasite of „Oriental Sore". Transact. of the Bombay med. congr., **1909**, p. 204—208.
— The development of the parasite of Oriental Sore in culture. Quarterly journ. of microsc. sc., **1909**, p. 747—754.
— Further observations on Leishmania tropica of Oriental Sore of Cambay, India. Brit. med. journ., **1910**, p. 867—868.
— Leishmania tropica and the Oriental Sore of Cambay. Brit. med. journ., **1911**, p. 829.
SERGENT, EDMOND, & SERGENT, ETIENNE, Sur un Culicide nouveau, très commun à Biskra (Grahamia subtilis). Compt. rend. soc. Biol., **1905**, p. 673—674.
SPLENDORE, A. Buba-Blastomicosi-Leishmaniosi. Nota sopra alcune affezioni framboesiche osservate in Brasile. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1911**, p. 105—113.
STÉVENEL, Les Cro-cro de la Région de Zinder etc. Bull. de la soc. de path. exot., **1911**, p. 180—181.
THOMSON, D. B., & BALFOUR, A., Two cases of Non-ulcerating „Oriental Sore" better termed Leishman Nodules. Bull. de la soc. de path. exot., **1909**, p. 628—642 und Transact. of the soc. of trop. med. and hyg., **1909**, p. 107—128.
UNNA, Referat über Scheube „Krankheiten der warmen Länder". Monatsh. f. prakt. Derm., **1911**, p. 521.
WENYON, C. M., Report on Six Months Work of the Expedition to Bagdad on the subject of Oriental Sore. Journ. of trop. med. and hyg., **1911**, p. 103—109.
— Oriental sore in Bagdad etc. Parasitology, **1911**, p. 273.
WERNER, Ueber Orientbeule aus Rio de Janeiro mit ungew. Beteiligung des Lymphgefäßsystems. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1911**, S. 581.
WRIGHT, J. H., Protozoa in a case of tropical ulcer (Aleppo boil). Journ. cutaneous and venereal diseases, **1904**, p. 1—9.

Anhang.

Zu den Leishmanien in Beziehung gesetzte Parasiten.

I. Die Erreger der Lymphangitis epizootica der Pferde.

Bei dieser Erkrankung findet man rundliche Parasiten, ungefähr der Größe der Leishmanien entsprechend, auch in Zellen liegend. RIVOLTA hatte sie als Cryptococcus farciminosus beschrieben.

Ducloux hat sie dann zuerst für Protozoen erklärt und als Leukocytozoon piroplasmoides bezeichnet. Thiroux & Teppaz sowie Galli-Valerio hielten dann ihre Zugehörigkeit zu den Leishmanien für absolut zweifellos und ersterer benannte sie Leishmania farciminosa.

Nach den Arbeiten von Bidrè & Nêgre, Manteufel und Rocha-Lima scheint es unzweifelhaft, daß diese Annahmen falsch sind und der Erreger in die Gruppe der Hefen gehört, wie die ersten Autoren schon annahmen. Rocha Lima hat durch vergleichende Färbungen von Schnitt- und Ausstrichpräparaten von Leishmanien, obigen Erregern und anderen Hefen den Beweis erbracht, daß färberische Unterschiede — ganz abgesehen vom Bau — bestehen, die die Zugehörigkeit zu Protozoen bestimmt ausschließen; er konnte zeigen, daß die alleinige Anwendung der Romanowsky-Färbung für eine Unterscheidung solcher Gebilde ungeeignet ist, da sie auch bei echten Hefen metachromatische Substanzen rot färbt, die Kerne vortäuschen können.

II. Histoplasma capsulatum.

Darling fand in Mittelamerika eine menschliche Erkrankung, bei der er Leishmania-ähnliche Gebilde entdeckte, die er für Protozoen hielt und als Histoplasma capsulatum beschrieb. Rocha-Lima hat auf ähnliche Weise, wie oben beschrieben, vergleichende Untersuchungen mit Darlings Material angestellt und kommt zu dem Schlusse, daß es sich auch hier nicht um Protozoen, sondern um zu den Hefen zu stellende Organismen handelt.

III. Die Toxoplasmen.

Nicolle & Manceaux fanden 1908 bei einem nordafrikanischen Nagetier Gondi = Ctenodactylus gondi in inneren Organen, vor allem in Milz, Leber, Mesenterialdrüsen, seltener in Lungen, Nieren, Knochenmark, Herzblut Parasiten, die sie für verwandt mit den Leishmanien hielten. Es sind rundliche oder ovale Gebilde mit einem zentralen Kern, die sich durch Längsteilung vermehren und in Zellen, vornehmlich großen Mononukleären schmarotzen, wo man sie in Mengen bis zu 40 finden kann.

Kultur auf N.N.N.-Agar mißlang; einmal gelang die Uebertragung auf Meerschweinchen. Die Autoren benannten den Parasiten Toxoplasma gondii (früher Leishmania gondii).

Bald wurden ähnliche Parasiten bei anderen Tieren gefunden. Splendore fand Toxoplasmen beim Kaninchen in S. Paulo, er konnte es auf Sperlinge und Frösche überimpfen und später konnte Carini auch Tauben serienweise damit infizieren. Außer Längsteilung sah Splendore bei diesem Toxoplasma cuniculi auch eine multiple Vermehrung. Zweikernige Formen konnte er bei Eisenhämatoxylinfärbung erkennen; auch Geißelstadien hat er beobachtet. Bourret fand die Form am Senegal wieder.

Beim Hund fand es Mello in Turin = Toxoplasma canis, und Yakimoff & Kohl-Yakimoff fanden es in Frankfurt bei einem an Staupe verendeten jungen Hunde, den sie mit Leishmania infantum aus Tunis geimpft hatten.

In S. Paulo fand Carini dann auch Spontaninfektion bei zwei Tauben und einem Hund mit Toxoplasma (cuniculi?). v. Prowazek

fand es in einem Leberausstrich eines Maulwurfs aus Japan = Toxoplasma talpae.

Die Beziehungen der Toxoplasmen, deren ganzer Entwicklungsgang noch recht unbestimmt ist, zu den Leishmanien dürften sehr lockere sein.

IV. Erreger des venerischen Granuloms.

1910 beschrieb MARKHAM CARTER bei dieser Affektion (ulcerating granuloma of the pudenda) Parasiten, die er für Protozoen hält. Es waren rundliche oder ovale Gebilde, die er für ähnlich den Erregern der Orientbeule erklärt, obwohl sie kleiner als diese sind. Einzelne Parasiten haben bohnenförmige Gestalt. Oft findet sich ein zweiter runder Kern, der meist außerhalb der gefärbten Substanz in einer das Ganze umgebenden hellen Zone lag. Die Parasiten finden sich in Zahl von 15—50 in einzelnen Zellen. Sie waren in der Zelle stets um eine rundliche, sich dunkel färbende Masse gruppiert.

Es scheint, daß die Gebilde identisch sind mit rundlichen Formen, die in Madras DONOVAN 1905 bei 6 Fällen fand und als die Erreger angesehen hat, er glaubte, daß es sich um Protozoen handele, deren definitive Stellung ihm noch zweifelhaft schien. Die Gebilde waren $1^1/_2$—2 μ groß und schmarotzten in Epithelzellen (Mastzellen) des Rete Malpighii und Makrophagen. SIEBERT*) hat nach Präparaten von dort die Gebilde ausführlicher beschrieben und auch ihr Vorkommen in Präparaten aus Neu Guinea nachgewiesen, er hält sie für Kokken oder Hefen. FLU hat neuerdings offenbar dieselben Formen gesehen. Er beschreibt auch plastinartige Massen, die den von CARTER beschriebenen ähneln.

Die definitive Stellung der Gebilde, deren Entdeckung zweifellos DONOVAN zukommt, ist demnach noch unsicher.

V. Erreger des Granuloma telangiectodes europaeum.

SCHRIDDE fand in Schnitten eines solchen Tumors, daß „das Bild mit den tropischen Geschwüren, die als Orient- oder Aleppo- oder Delhibeule oder als Verruga peruviana*) etc. bezeichnet wurden, übereinstimme". Er fand in Zellen und frei rundliche Gebilde, zum Teil mit fädigen Fortsätzen, die er bestimmt als Protozoen und als verwandt mit den Leishmanien erklärt. Die Textabbildungen zeigen leider keine einzige Form, die sicher Leishmania-ähnlich aussieht, einige Bilder erinnern sehr an Hefen. Auch hier muß vom Standpunkt der Protozoenforschung die Untersuchung auf verschiedene Weise fixierten und gefärbten Materials verlangt werden, ehe die Zugehörigkeit zu Protozoen — trotz der Entschiedenheit des Autors — anerkannt werden kann.

---

*) Die vielfach in die Literatur (z. B. FLU, SCHEUBE) übergegangene Behauptung, daß SIEBERT der Entdecker der Gebilde sei, ist falsch. Die betr. von ihm untersuchten Präparate sind FÜLLEBORN und Verf. gerade wegen dieser darin enthaltenen Erreger in Madras gegeben worden; S. wollte vergleichen, ob sie auch in anderem Material des Instituts vorkämen.

*) Hat bekanntlich mit ersteren nichts zu tun, sondern ist eine wahrscheinlich durch ultravisible Erreger verursachte Infektionskrankheit.

Literatur.

Bidrè & Nègre, Sur la nature du parasite de la lymphangite épizootique. Compt. rend. acad. sc., T. 150, **1910**.
Bourret, La toxoplasmose du lapin à St. Louis du Sénégal. Bull. soc. path. exot., T. 4, **1911**, p. 373.
Carini, Infection spontanée du pigeon et du chien due au toxoplasma cuniculi. Bull. soc. path. exot., T. 4, **1911**.
Carter, Markham, Ulcerating granuloma of the pudenda, a protozoal disease. Lancet, **1910**, Vol. 2, p. 1129.
Darling, The morphology of the parasite (Histoplasma capsulation) and the lesions of histoplasmosis, a fatal disease of trop. America. Journ. of exp. med., Vol. 11, **1909**.
Donovan, Medic. cases from Madras General Hospital. Indian med. gazette, **1905**, S. 414.
Ducloux, Sur un protozoaire dans la lymphangite épizootique du Mulet en Tunisie. Compt. rend. soc. Biol., T. 64, 593, **1908**.
Flu, Die Aetiologie des vener. Granuloms. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 15, **1911** (Beiheft 9).
Galli-Valerio, L'état actuel de nos connaissances s. l'agent spécif. de la lymphangite épizootique. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44, 578, **1909**.
Manteufel, Epizootische Lymphangitis bei einem Pferd und einem Maulesel. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 15, 262, **1911**.
Mello, Un cas de toxoplasmose du chien. Bull. soc. pathol. .exot., T. 2, 359, **1910**.
Nicolle & Manceaux, Sur une infection à corps de Leishman (ou organisms voisins) du gondi. Compt. rend. acad. science, T. 157, 763, **1908**.
— — Sur un protozoaire du gondi. Ibid., T. 158, 369, **1909**.
v. Prowazek, Parasitische Protozoen aus Japan etc. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, 297, **1910**.
Rocha-Lima, Histoplasmosis und epiz. Lymphangitis. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 16, **1912** (Beiheft 1).
Schridde, Das Granuloma telangiectodes europ., eine Protozoenkrankheit. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, S. 219.
Siebert, Zur Aetiologie des vener. Granuloms. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 11, 378, **1907**.
Splendore, Un nuova protozoa parasitta di conigli. Ref. Bull. Pasteur, T. 7, 211, **1909** und T. 8, 687, **1910**.
Thiroux & Teppaz, Contribution à l'étude de la lymphangite épizootique des équides au Sénégal. Ann. Pasteur, T. 23, 420, **1909**.
Yakimoff & Kohl-Yakimoff, Un cas de toxoplasmose canine en Allemagne. Bull. soc. pathol. exot., T. 4, **1911**.

Tafelerklärung.

Die Figuren sind mit Zeiss Apochrom. 2 mm, Komp. Okular, Zeichenapparat Objekttischhöhe gezeichnet. Wo nichts Besonderes bemerkt Giemsafärbung.

Fig. 1. **Kala-Azar (Indien).** Milzausstrich; Konglomerat von Leishmania donovani in mononukleärer Zelle.

„ 2. Kala-Azar (Indien). Zelle mit Leishmanien aus Knochenmark.

„ 3. Kala-Azar (Indien). Großer Mononukleärer mit Leishmanien aus peripherem Blut.

„ 4—12. Kala-Azar (Indien). Kulturen nach Rogers, nach Originalpräparaten von Rogers (Leishmanfärbung).

Fig. 4—7. Junge Kultur; beginnende Chromidial- und Geißelbildung am Blepharoplast.

„ 8. Dasselbe, ein Parasit bereits mit freier Geißel.

„ 9. Breite rötliche Flagellatenformen aus 4-tägiger Kultur.

„ 10. Rosette schlanker, blauer Flagellaten aus 5-tägiger Kultur.

„ 11 und 12. Einzelne schlanke Flagellaten, 12 in Teilung.

Fig. 13—18. **Kinder-Kala-Azar.** Kultur von Leishmania infantum; aus Originalkultur Nicolles vielfacher Generation. Feuchte Giemsafärbung (M. Mayer präp.).

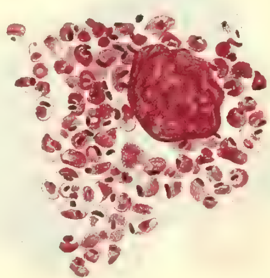
„ 19—27. **Orientbeule,** Leishmania tropica.

Fig. 19—20. Ausstrich von nordafrikanischer Orientbeule.

„ 21—26. Einzelne Parasiten von Orientbeule aus Asien; 26 in Teilung.

„ 27. Schnitt durch eine Orientbeule aus Asien; Hämatoxylinfärbung. Man sieht zwischen den Stachelzellen die Infiltration parasitenhaltiger Zellen.

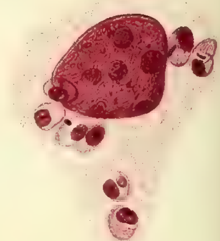
1.



2.



3.



4.



5.



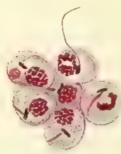
6.



7.



8.



9.



10.



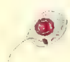
11.



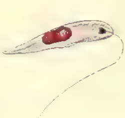
12.



13.



14.



15.



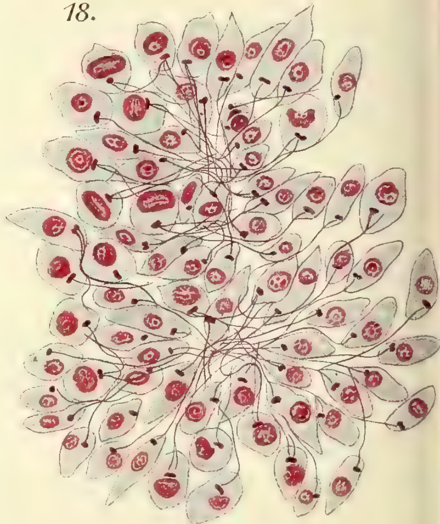
16.



17.

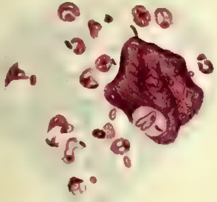


18.

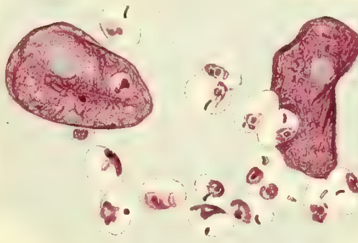


Verlag von Gu

19.



20.



21.



22.



23.



24.



25.



26.



27.

n Jena.

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig

V.

Die Beschälseuche.

(Beschälkrankheit, Zuchtlähme, Schankerseuche, Maladie du coït, Morbo coitale maligne, Exanthema coitale paralyticum, Polyneuritis infectiosa.)

Von

Prof. Dr. **W. Zwick**
in Berlin-Lichterfelde.

Mit 7 Figuren im Texte.

Geschichtliches und geographische Verbreitung.

Seit etwa der Mitte des vorigen Jahrhunderts schien diese chronisch verlaufende Infektionskrankheit der Zuchtpferde und -esel aus Deutschland für immer verschwunden zu sein. Zum letzten Male wurde sie im Jahre 1852 in ostpreußischen Bezirken beobachtet. In der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts waren wiederholt die Landgestüte Celle und Trakehnen und die an diese Gestüte angrenzenden Bezirke von der Seuche heimgesucht. Die ersten zuverlässigen Mitteilungen über das Auftreten der Beschälseuche in Deutschland reichen nach Hertwig auf das Jahr 1796 zurück, wo sie von Ammon & Dickhäuser bei den Hengsten des Gestüts Trakehnen und bei den Stuten der Landwirte in der Nähe dieses Gestüts beobachtet worden war. Im vorigen Jahrhundert herrschte sie außerdem in Rußland, Böhmen, Frankreich, Ungarn, Italien und Oesterreich innerhalb begrenzter Bezirke, in denen die Gestüte die zentralen Seuchenherde bildeten. Zu Anfang dieses Jahrhunderts trat sie in Rußland, Kroatien, in den Vereinigten Staaten und Ungarn auf. Im Jahre 1906 wurde die Beschälseuche, die für Deutschland nur noch ein geschichtliches Interesse zu haben schien, durch eine russische Stute in einige ostpreußische Grenzbezirke eingeschleppt, jedoch sehr schnell zum Stillstand und Erlöschen gebracht.

Aetiologie.

Nachdem Rouget im Jahre 1894 das Ergebnis seiner Untersuchungen über die afrikanische Dourine, eine nach Erscheinungen und epidemiologischem Charakter mit der Beschälseuche übereinstimmende Krankheit bekannt gegeben und als Ursache dieser Krankheit den

von Doflein im Jahre 1901 als Trypanosoma equiperdum bezeichneten Flagellaten erkannt hatte, war man bemüht, solche Parasiten auch bei der europäischen Beschälseuche zu finden. Dies ist fast gleichzeitig im Jahre 1895 Marek in Ungarn, Schneider & Buffard in Frankreich gelungen. Beim Ausbruch der Beschälseuche in Ostpreußen wurden Trypanosomen von Kleinpaul & Neumann, von Lorenz, Miessner, Fröhner, Zwick & Fischer im Genital- und Harnröhrenschleim, im Blute und in der Quaddelflüssigkeit beschälseuchekranker Pferde nachgewiesen. Allerdings waren sie nur sehr vereinzelt vorhanden, ihr Nachweis begegnete deshalb nicht geringen Schwierigkeiten. Kleinpaul & Neumann sowie Fröhner übertrugen in je einem Falle die Beschälseuche-Trypanosomen mit Scheidenschleim und Blut kranker Pferde auf je eine weiße Maus. Von verschiedenen Seiten wurde vergeblich versucht, die Parasiten im Tierkörper fortzupflanzen. Dies ist zuerst Zwick & Fischer geglückt. Sie konnten die Trypanosomen der Beschälseuche auf weiße Mäuse, Kaninchen und Meerschweinchen überimpfen und im Körper dieser Tiere weiterzüchten. Auch Hunde, Katzen, Schafe, Ziegen und Pferde erwiesen sich für die Parasiten der Beschälseuche empfänglich.

Morphologie der Beschälseuche-Trypanosomen.

Die Größe der Beschälseuche-Trypanosomen wechselt innerhalb gewisser Grenzen. In einem und demselben Präparat finden sich Parasiten von verschiedener Größe. Nach Zwick & Fischer beträgt ihre durchschnittliche Länge 24—28 μ, ihre größte Breite 2,6 μ. Der Kern ist von länglicher Form, er liegt nicht ganz in der Mitte, ist vielmehr dem Hinterende des Parasiten näher gerückt und nimmt fast die ganze Breite des Protoplasmaleibes ein. Das Hinterende der Beschälseuche-Trypanosomen ist spitz ausgezogen, konisch zulaufend oder abgerundet. Der Blepharoplast liegt etwa 2—3 μ vom Hinterende entfernt. Die Länge der freien Geißel beträgt 6—7 μ. Die Trypanosomen der Beschälseuche bewegen sich ziemlich lebhaft; in der Regel ist das geißelbesetzte Ende bei der Bewegung nach vorne gerichtet. Die Teilung vollzieht sich in der Längsrichtung. Nach dem Tode des Wirtes sterben die Parasiten sehr bald ab. Im Kadaver von Mäusen und Ratten, die im Eisschrank aufbewahrt wurden, konnten Zwick & Fischer nach 4—5 Tagen noch schwach bewegliche Trypanosomen nachweisen. Beim Absterben nehmen die Parasiten Involutionsformen an: sie werden kleiner, blähen sich auf, die Struktur des Protoplasmas und des Kernes verwischt sich, schließlich wird der Parasit zu einer unförmlichen Masse umgewandelt, die sich allmählich auflöst.

Die mit den Trypanosomen der Beschälseuche angestellten Züchtungsversuche sind bis jetzt ohne Erfolg geblieben.

Mohler teilte neuerdings mit, daß ihm die Züchtung der Dourine-Trypanosomen gelungen sei. Nach dem Vorgang von Novy & Mc. Neal benutzte er steril aufgefangenes und defibriniertes Kaninchenblut, das er mit gleichen Teilen neutralen oder schwach alkalischen Agars mischte oder noch besser im Verhältnis von drei Teilen Blut auf einen Teil Agar. Der Nährboden wurde in schräger Form zur Erstarrung gebracht und alsdann das Kondenswasser mit trypanosomenhaltigem Material geimpft. Mohler konnte auf diese Weise 14 Generationen von Dourine-Trypanosomen gewinnen. Das Kulturwachstum machte sich durch eine leichte Trübung des Kondenswassers und einen flockigen

Niederschlag bemerkbar. Bei Prüfung der Kultur nach sechs Tagen fanden sich neben lebhaft beweglichen solche Trypanosomen, die nur noch geringe Beweglichkeit zeigten, außerdem degenerierte Formen; die letzteren nahmen während der folgenden 12 Tage an Zahl zu. Zwei Tage später waren kleine Formen bemerkbar, die nur die halbe Größe der erwachsenen Trypanosomen aufwiesen und sich zu Kolonien, die aus 4, 5, 20 oder 30 Individuen bestanden, vereinigt hatten. Sie waren sehr beweglich und stellten anscheinend eine neue Generation von Trypanosomen dar. An den Parasiten war keine undulierende Membran

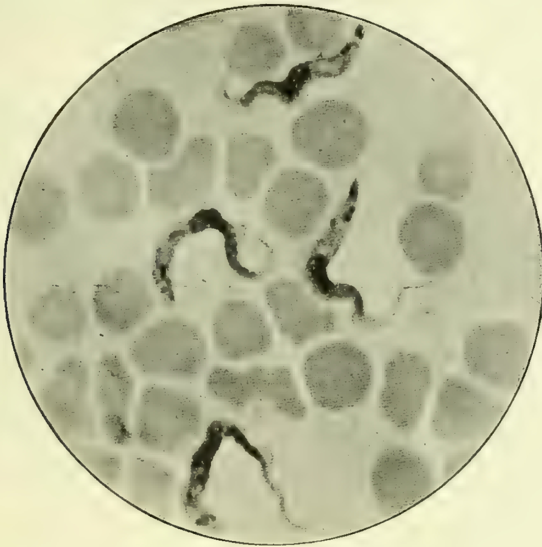


Fig. 1. Trypanosomen der Beschälseuche im Mäuseblut.

bemerkbar, und die Entscheidung fiel schwer, ob sich die agglomerierten Parasiten mit ihrem vorderen oder hinteren Ende vereinigt hatten. In der Folgezeit trat eine lebhafte Vermehrung der Parasiten ein, so daß sich hundert und noch mehr zu einer agglomerierten Gruppe vereinigten. Später lösten sich einzelne Individuen von dem Haufen los, gelangten in den Besitz einer Geißel und wurden beweglich. Daneben beobachtete man zahlreiche Involutionsformen. Ueber Infektionsversuche mit solchen Reinkulturen enthält der Bericht von Mohler keine Mitteilung.

Klinische Erscheinungen der Beschälseuche.

Die ersten Krankheitserscheinungen machen sich bei den infizierten Pferden an den Geschlechtsorganen in der Regel innerhalb der ersten acht Tage bis vier Wochen nach dem Deckakte bemerkbar. Bei Stuten stellt sich eine Schwellung der Scham und ihrer Umgebung ein, Rötung und Schwellung der Scheidenschleimhaut und ein schleimig-eitriger Ausfluß aus der Scheide. Nach dem Verschwinden der akuten Entzündungserscheinungen zeigt die Scheidenschleimhaut ein blasses oder fleckig-gerötetes, sulzig-verquollenes Aussehen. Zuweilen sollen auch Geschwüre in der Scheide und auf der Außenseite der Scham auftreten. Beschälseuchekranke Stuten bekunden häufig Zeichen geschlechtlicher Erregung. Mit der Schwellung der äußeren Genitalien geht nicht selten eine ödematöse Schwellung des Euters und seiner Umgebung sowie des Unterbauchs und der Unterbrust einher. Im weiteren Verlaufe der Krankheit bilden sich nach Größe

und Form wechselnde Pigmentdefekte an der Scham, am After, am Euter (vgl. Fig. 2), in selteneren Fällen auch an anderen Körper-

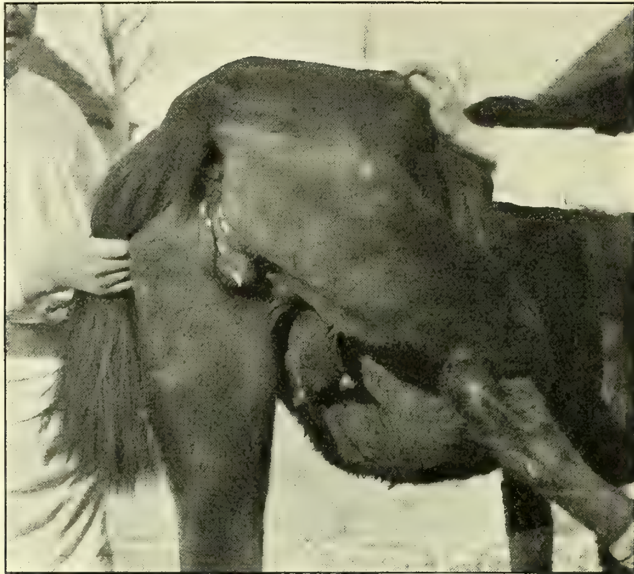


Fig. 2. Beschälseuche. Pigmentdefekte an der Scham; Schwellung des Euters.

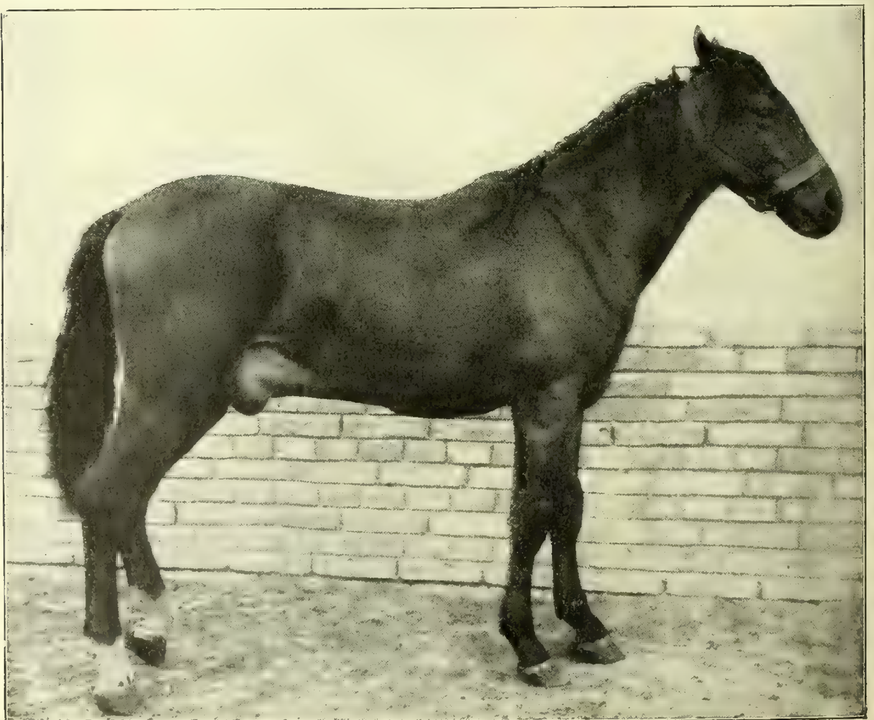


Fig. 3. Beschälseuche. Anschwellung des Schlauches und der Unterbrust. (Nach Hutyra & Marek.)

teilen, z. B. am Kopfe, aus. Bei Hengsten beobachtet man eine ödematöse Schwellung und Pigmentdefekte am Schlauch und am Hodensack, (vgl. Fig. 3), ferner gesteigerten Harndrang und Geschlechtstrieb sowie schleimigen Ausfluß aus der Harnröhre.

Das Allgemeinbefinden beschälseuchekranker Tiere ist während des ersten Stadiums der Krankheit, das sich durch die beschriebenen Erscheinungen kennzeichnet, nicht gestört. Die innere Körpertemperatur bewegt sich wochenlang zwischen 37,5—39° C; später wechseln bald kürzere, bald längere fieberfreie Perioden mit ein- oder mehrtägigen Fieberanfällen ab. Im weiteren Verlaufe der Krankheit stellt sich ein urticariaähnliches Exanthem ein. Vereinzelt oder in multipler Form können die Quaddeln als scharf umschriebene, weiche, ödematöse, zumeist rundliche, beetartig erhabene Schwellungen der Haut sich plötzlich einstellen, um ebenso rasch wieder zu verschwinden. Aeltere Quaddeln besitzen eine derbe Konsistenz, die nach Fröhner infolge einer zelligen Inflitration entsteht. Die Quaddeln sind pfennigstückgroß oder noch kleiner und können bis zu Handgröße erreichen; außer runden und ovalen trifft man auch striemen- und ringförmige (Talerflecke). Häufig sind beschälseuchekranke Pferde mit einem Katarrh der oberen Luftwege behaftet, der mit schleimig-eitrigem Nasenausfluß und Schwellung der submaxillaren Lymphknoten einhergeht. Bei manchen Pferden besteht eine schleimig-eitrige Conjunctivitis. Zuweilen kommen mehr oder weniger ausgedehnte Trübungen der Cornea zur Beobachtung.



Fig. 4. Beschälseuche. Rechtsseitige Lähmung des N. facialis.

Mit dem Fortschreiten der Krankheit stellen sich motorische Lähmungen ein. Sie machen sich als Bewegungsstörungen besonders in der Nachhand bemerkbar (Lähmung des N. cruralis, tibialis, peroneus, obturatorius). Die Tiere gehen unsicher, schwankend, stolpern, überköten, können sich nur schwer und schließlich überhaupt nicht mehr vom Boden erheben. Am Kopfe beobachtet man eine einseitige motorische Lähmung des N. facialis (Herabhängen des Ohres, des oberen Augenlides, der Ober- und Unterlippe, Miosis; vgl. Fig. 4), ferner des N. recurrens, die sich durch ein laryngeales Stenosengeräusch (Kehlkopfpfeifen) kennzeichnet; endlich bei Hengsten eine Lähmung des Penis. Manche beschälseuchekranke Pferde bekunden Zeichen hochgradiger Hyperästhesie, die als vermehrte Empfindlichkeit gegen Berührung zum Ausdruck kommt. Ferner wäre als eine namentlich gegen das tödliche Ende der Krankheit hervor-

tretende Erscheinung die trotz guter Freßlust zunehmende Abmagerung der Tiere zu erwähnen, die in der Regel zuerst an der Hinterhand, in der Kruppengegend, hervortritt und den Tieren schließlich ein skelettartiges Aussehen verleiht (vgl. Fig. 5).

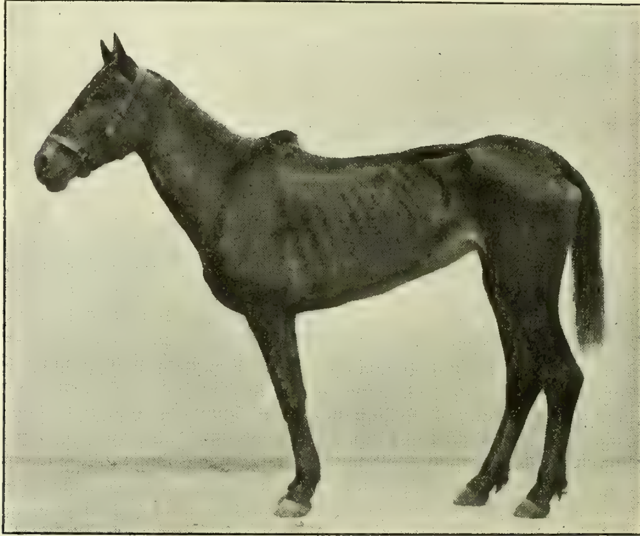


Fig. 5. Beschälseuche. Skelettartige Abmagerung.

Die Beschälseuche nimmt einen chronischen Verlauf. Die Inkubationsfrist kann sich auf Monate (bis zu 18 und darüber) erstrecken, die Dauer der Krankheit auf Jahre, wobei zeitweise auffällige Besserungen im Befinden der Tiere eintreten können.

Pathologisch-anatomischer Befund.

Am Kadaver der an Beschälseuche verendeten Hengste findet man eine ödematöse Beschaffenheit des Bindegewebes am Hodensack und Samenstrang. Bei Stuten sind in gleicher Weise Scham und Euter betroffen. Zuweilen sind eine Gelbfärbung der Scheidenschleimhaut, streifige oder fleckige Blutungen in der Scheide und chronische entzündliche Veränderungen an der Gebärmutterschleimhaut vorhanden. Die zu den betroffenen Körperteilen gehörigen Lymphknoten sind geschwollen und durchfeuchtet. Außer diesen Veränderungen sowie der Abmagerung und sonstigen schon am lebenden Tier zu beobachtenden können weitere vollständig fehlen. In anderen Fällen sind charakteristische Veränderungen an den Muskeln und Nerven vorhanden, über die von Marek eingehende Untersuchungen angestellt wurden. Außer Blutungen und Erweichungsherden, wie sie im Rückenmark vorkommen können, und wie sie namentlich von älteren Autoren beschrieben werden, findet man eine sulzige Infiltration und entzündliche Veränderungen an den größeren Nervenstämmen, besonders der Gliedmaßen. Nach Marek sind am meisten die extraspinalen Nervenstämme der hinteren Gliedmaßen,

zuweilen auch die Gehirnnerven (N. V und N. VII) betroffen. Bei der histologischen Untersuchung läßt sich eine kleinzellige Infiltration, Atrophie und Degeneration der Nervenfasern, außerdem eine Vermehrung der Kerne des Endoneuriums nachweisen (Marek, Fröhner). Auch an den intervertebralen Ganglien, namentlich an denjenigen des Lumbalabschnittes des Rückenmarkes, ist nach Marek Atrophie, Sklerose, Chromatolyse und Randstellung der Kerne wahrzunehmen. Die Muskeln, und zwar besonders diejenigen der Kruppen- und Oberschenkelgegend, können graugelb verfärbt und von Blutungen durchsetzt sein. Das inter- und intramuskuläre Bindegewebe ist serös infiltriert und induriert. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigt sich eine fettige Degeneration der betroffenen Muskelfasern und eine perivaskuläre, kleinzellige Infiltration des intermuskulären Bindegewebes. Fröhner konnte außerdem eine Erkrankung der Gefäße, verbunden mit Thrombenbildung und Gefäßzerreißung, feststellen. An den inneren Organen finden sich in manchen Fällen Veränderungen wie bei septischen Erkrankungen; nicht selten beobachtet man hyperplastischen Milztumor und eine Vergrößerung sämtlicher Körperlymphknoten.

Uebertragung der Beschälseuche auf Versuchstiere.

a) Weiße Mäuse und Ratten erliegen einer Infektion mit den Trypanosomen der Beschälseuche nach intraperitonealer Einverleibung einiger trypanosomenhaltiger Blutstropfen schon innerhalb weniger Tage. Die Krankheitserscheinungen, die nichts Charakteristisches an sich tragen, treten 2—3 Tage nach der subkutanen oder intraperitonealen Impfung auf; der Tod stellt sich durchschnittlich am vierten oder fünften Tage ein. Bei Ueberimpfung von Maus auf Maus oder von Ratte auf Ratte steigert sich die Virulenz der Trypanosomen so, daß die Tiere schon am zweiten oder dritten Tage, ja selbst schon einen Tag nach der Impfung sterben. Die Flagellaten sind in der Regel schon am zweiten Tage nach der Impfung im Blute nachweisbar. Am Kadaver bilden die Schwellung der Milz und der Lymphknoten die einzigen, jedoch nicht immer deutlich hervortretenden Veränderungen.

b) Meerschweinchen zeigen sich gegenüber der Infektion mit Beschälseuche-Trypanosomen ziemlich widerstandsfähig. Die Krankheit nimmt bei ihnen einen chronischen Verlauf. Die Tiere erliegen der intraperitonealen Impfung erst nach 3—4 Wochen oder noch später, häufig, ohne daß auffällige Krankheitserscheinungen vorausgingen. Zuweilen stellt sich eine geringgradige Entzündung an den äußeren Genitalien, Keratitis und kurz vor dem Tode Paralyse der Nachhand ein.

c) Kaninchen können verhältnismäßig leicht, und zwar sowohl durch subkutane als auch durch intravenöse und intraperitoneale Impfung infiziert werden. Die künstlich erzeugte Krankheit verläuft chronisch. Die Krankheitserscheinungen machen sich an den Genitalien, an den Augen, Ohren und an der äußeren Haut bemerkbar. Die Ohren schwellen an, es tritt Haarausfall ein, und die haarentblößten Stellen bedecken sich mit Krusten und Borken, nach deren Entfernung eine mit Eiter bedeckte Geschwürsfläche zutage tritt. Die gleichen Erscheinungen und Veränderungen treten auch in der Umgebung der Nasenöffnung, des Maules und an den äußeren

Genitalien auf. An den Augen stellen sich die Erscheinungen einer eitrigen Conjunctivitis und Blennorrhöe ein (vgl. Fig. 6). Die Dauer der Krankheit beträgt einen Monat und darüber. Am Kadaver beobachtet man Trübung und Schwellung der Körperparenchyme sowie Schwellung der Lymphknoten.

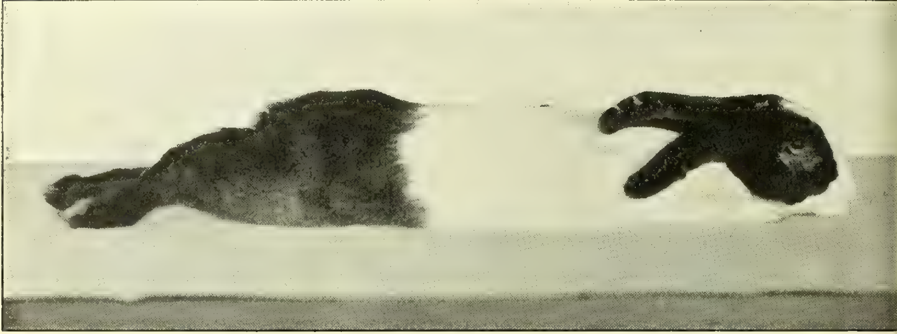


Fig. 6. Beschälseuche. Eitrige Conjunctivitis, motorische Lähmung.

d) Hunde. Bei Hunden sind in der Regel etwa vierzehn Tage bis drei Wochen nach der Impfung die ersten Krankheitserscheinungen zu bemerken, die sich durch entzündliche Prozesse an den Genitalien und durch eine Störung des Allgemeinbefindens zu erkennen geben. Die hauptsächlichsten Veränderungen treten an den Augen auf in Gestalt einer Conjunctivitis, Keratitis und Exsudatbildung in der vorderen Augenkammer.



Fig. 7. Beschälseuche. Die kahlen Stellen im Wollvließ entsprechen dem Sitz von Quaddeln.

e) Schafe. Auch auf Schafe lassen sich die Trypanosomen der Beschälseuche übertragen. Die wesentlichsten Krankheitserscheinungen bei diesen Tieren sind entzündliche Veränderungen an den äußeren Genitalien; Quaddeln, verbunden mit Wollausfall; Ernährungsstörung (vgl. Fig. 7).

f) Rinder und Ziegen. Bei Rindern und Ziegen kam in den Versuchen von ZWICK & FISCHER nach Ueberimpfung von Beschälseuche-Trypanosomen eine Erkrankung nicht zustande, obwohl die Parasiten einige Zeit nach der Impfung im Blute nachweisbar waren.

g) Pferde. Die Uebertragung der Beschälseuche auf Pferde gelingt sowohl auf dem natürlichen Wege, durch die Begattung, als auch durch künstliche Einverleibung von Blut, von flüssigem Inhalt der Quaddeln und von Scheidenschleim kranker Pferde. Sowohl die intravaginale und intraconjunctivale Einträufelung des trypanosomenhaltigen Infektionsmaterials als auch die subkutane und die intravenöse Impfung führen zum Ziel. Die Inkubationsfrist beträgt bei künstlicher Infektion nach MAREK 5—33 Tage. Der Verlauf der künstlich erzeugten Beschälseuche ist nach Dauer und Erscheinungen verschieden. Im Anschluß an die intravaginale und intraconjunctivale Infektion bildet sich in der Regel ein chronischer Prozeß aus. Die ersten Erscheinungen (Schwellungen an der Impfstelle bei subkutaner Impfung, Schwellung der Geschlechtsteile) treten meistens schon innerhalb drei Wochen nach der Impfung auf. Dazu gesellen sich entzündliche Erscheinungen an der Nasenschleimhaut, vorübergehende umschriebene Hautschwellungen an verschiedenen Körperteilen, Bewegungsstörungen paretischer Art, Abmagerung trotz großer Freßlust, intermittierendes Fieber. Die Krankheit kann sich auf Monate erstrecken.

Natürliche Verbreitungsweise der Beschälseuche.

Die Infektion vollzieht sich unter natürlichen Verhältnissen ausschließlich auf dem Wege des Deckaktes. Die Trypanosomen der Beschälseuche können, wie aus Versuchen von ROUGET, SCHNEIDER & BUFFARD, MAREK, ZWICK & FISCHER hervorgeht, durch die unverletzte Scheidenschleimhaut in den Körper eindringen. MAREK hat auf die Möglichkeit der Uebertragung durch Zwischenträger, so z. B. durch Schwämme, die zum Reinigen der Geschlechtsteile benutzt werden, hingewiesen; indessen liegen sichere Beweise für ein solches Vorkommnis bis jetzt nicht vor.

Die Uebertragung der Krankheit durch stechende Insekten dürfte unter natürlichen Verhältnissen wohl kaum eine Rolle spielen. SIEBER & GONDER teilen eine Beobachtung mit, wonach von einem künstlich mit Trypanosoma equiperdum infizierten Pferde eine Uebertragung auf ein gesundes, das im gleichen Stalle stand, vorkam, und zwar, wie sie vermuten, durch Vermittelung von Stechfliegen (Stomoxys calcitrans); SCHUBERG & KUHN konnten durch Vermittelung von Stomoxys calcitrans die Dourine-Trypanosomen von infizierten auf gesunde Mäuse übertragen. Aber solche künstlich erzeugten Fälle einer Trypanosomen-Infektion bieten für den gedachten Uebertragungsmodus eine günstigere Gelegenheit als die natürlichen, da bei diesen sich nur selten eine Ueberschwemmung des Blutes mit Trypanosomen einstellt.

Zwick & Fischer gelang der Nachweis der Beschälseuche-Trypanosomen in dem Fötus einer trächtigen Ratte. Damit wäre die Möglichkeit einer intrauterinen Infektion bei der Beschälseuche bewiesen. Ob in der Tat eine Vererbung dieser Krankheit vorkommt, d. h. ob ein mit Beschälseuchetrypanosomen behaftetes Junges lebensfähig geboren werden, am Leben bleiben und Träger der Trypanosomen sein kann, diese Frage wäre durch weitere Versuche noch näher zu prüfen.

Wie Schneider & Buffard sowie Zwick & Fischer nachgewiesen haben, kann auch die Milch von beschälseuchekranken Stuten die Krankheitserreger enthalten. Indessen dürfte die Uebertragung der Krankheit durch die Muttermilch auf das saugende Junge unter natürlichen Verhältnissen wohl kaum eine Rolle spielen.

Diagnostik der Beschälseuche.

Durch die klinische Untersuchung läßt sich nur der Verdacht der Erkrankung an Beschälseuche begründen. Die sichere Feststellung ist an den Nachweis der Trypanosomen gebunden. Dieser Nachweis begegnet allerdings nicht geringen Schwierigkeiten. Nach Marek bietet am meisten Aussicht auf Erfolg eine wiederholte Untersuchung des schleimigen Sekrets der Harnröhre und der Scheide. Sie wird am zweckmäßigsten in der Weise vorgenommen, daß man einige Oesen des durch oberflächliches Abschaben der Harnröhren- oder Genitalschleimhaut gewonnenen Untersuchungsmaterials mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und im hängenden Tropfen oder unter dem Deckglas untersucht. Leicht gelingt in der Regel der Nachweis der Beschälseuche-Trypanosomen, wenn sich Gelegenheit bietet, die seröse Flüssigkeit aus den Quaddeln und Talerflecken oder aus den diffusen, ödematösen Anschwellungen der Haut bald nach ihrem Auftreten zu untersuchen. Zu diesem Zwecke sticht man die Hautschwellungen nach dem Abscheren der Haare mit einer Nadel an und entleert durch Druck den serösen Inhalt in Tröpfchenform. Unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung bringt man ein Tröpfchen für die mikroskopische Untersuchung auf dem Objektträger unter das Deckglas. Im Blute sind die Parasiten sehr schwer aufzufinden. Wenn überhaupt, so können sie darin zur Zeit der Fieberanfälle, jedoch auch dann nur in spärlicher Zahl, gefunden werden. Besser als durch die mikroskopische Untersuchung des Blutes gelingt der Nachweis der Parasiten auf dem Wege des Mäuseversuchs. Zur Impfung benützt man das defibrinierte Blut, nachdem es zuvor scharf zentrifugiert wurde. Die Trypanosomen sammeln sich in der oberen Schicht an, die abpipettiert, mit isotonischer Kochsalzlösung verdünnt und alsdann an Mäuse intraperitoneal verimpft wird. Innerhalb acht Tagen, zuweilen aber erst nach Wochen können die Trypanosomen im Blute der geimpften Mäuse nachgewiesen werden.

Die von Zwick & Fischer sowie von Miessner angestellten Versuche, die A g g l o m e r a t i o n unter Benützung des Blutserums beschälseuchekranker Pferde für die Diagnostik zu verwerten, waren ergebnislos. Es gelang auch nicht mit der Komplementbindung unter Benützung von Organextrakten (aus der Leber, Milz und dem Herzen) beschälseuchekranker Pferde, sowie von Extrakten aus Organen

maximal mit Beschälseuche-Trypanosomen infizierter Ratten als Antigen brauchbare Ergebnisse zu erzielen. Dagegen konnte mit der von Lange zuerst angegebenen, von Winkler & Wyschelessky bestätigten Methode der makroskopischen Agglutination in einer Reihe von Beschälseuchefällen die Diagnose einwandfrei sichergestellt werden.

Weiterhin haben Winkler & Wyschelessky die Präzipitation mit Erfolg zur Diagnosestellung bei Beschälseucheverdacht benützt. Zu der Präzipitation fanden die klaren Schüttelextrakte, die mit reinem Trypanosomenmaterial und physiologischer Kochsalzlösung hergestellt wurden, Verwendung. Die Präzipitation wurde in Gestalt der Ringprobe (Schichtprobe) ausgeführt. Bei Verwendung eines vollständig klaren Antigens und eines ebensolchen Serums trat in der Regel alsbald, spätestens nach 10 Minuten an der Berührungsfläche der beiden Flüssigkeiten eine deutliche, scharf abgesetzte, ringförmige Trübung ein.

Ferner hat sich nach Winkler & Wyschelessky die Komplementbindung zum Nachweis einer bestehenden Trypanosomen-Infektion bewährt. An Stelle von Organextrakten fand nach dem Vorgang von Levaditi & Mutermilch als Antigen ein Kochsalzschüttelextrakt von reinem Trypanosomenmaterial in der Verdünnung von 1:10 bis 1:20 Verwendung. Das zur Komplementbindung geeignete Antigen stellte eine homogene, leicht getrübte Flüssigkeit dar. Die Komplementbindung trat ein mit 0,2—0,02 ccm des spezifischen Serums, während bei Verwendung des Serums von gesunden Pferden in der gleichen Menge sich Hämolyse zeigte.

Zur Frage der Identität der Beschälseuche und Dourine.

Die Frage, ob die europäische Beschälseuche und die afrikanische Dourine identische Krankheiten seien, wurde noch vor einigen Jahren von den verschiedenen Autoren teils in bejahendem (Ostertag, Uhlenhuth, Zwick), teils in verneinendem Sinne (Marek, Miessner) beantwortet. Eine Reihe von Einwänden, die hier im einzelnen nicht wiedergegeben werden sollen, wurde gegen die Gleichstellung vorgebracht, als hauptsächlichster der, daß die Trypanosomen der Dourine auf kleine Versuchstiere, Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen, weiße Ratten und Mäuse überimpfbar seien, die Erreger der Beschälseuche dagegen nicht. Nachdem es aber Zwick & Fischer durch erfolgreiche Uebertragungs- und Fortzüchtungsversuche gelungen war, die Empfänglichkeit der genannten Versuchstiere auch für die Beschälseuche-Trypanosomen festzustellen, war nach dieser Richtung der Beweis für die völlige Uebereinstimmung beider Krankheiten erbracht. Miessner, der hauptsächlichste Gegner der Identität, hat nunmehr, nachdem er sich durch eigene Versuche von der Möglichkeit der Infektion der genannten Tierarten mit Beschälseuche-Trypanosomen überzeugt hat, seinen früheren Standpunkt verlassen. Der Umstand, daß weder im Krankheits- und Sektionsbild, in der Art und Weise der Uebertragung der Krankheit, noch in den morphologischen, biologischen und pathogenen Eigenschaften der Beschälseuche-Trypanosomen einerseits und denjenigen der Dourine andererseits wesentliche Unterschiede zu erkennen sind, spricht entschieden zugunsten der Einheit beider Krankheiten.

Die Behandlung der Beschälseuche.

Eine Reihe von Arzneimitteln, besonders aus der Gruppe der Arsenikalien, ist schon zur Behandlung der Beschälseuche verwendet worden, ohne daß es bis jetzt gelungen wäre, mit zuverlässiger Sicherheit Dauererfolge zu erzielen. Arsenige Säure (nach Trélat 3,0—6,0 g pro die per os, nach Archangelsky & Novikoff 0,01—0,05 g subkutan in steigenden Dosen) soll sich wirksam erweisen.

Uhlenhuth & Woithe haben mit der Atoxylbehandlung bei einem künstlich mit Dourinetrypanosomen infizierten Pferde vorübergehend eine günstige, aber keine anhaltende Wirkung erzielen können.

Yakimoff schließt aus seinen Versuchen, daß sich die Dourine mit Atoxyl erfolgreich bekämpfen lasse. Die angewandten Dosen betrugen 0,0082—0,0155 g pro kg Körpergewicht. Die Injektionen wurden subkutan in 20—33-tägigen Kursen vorgenommen, jeder Kurs umfaßte 10 und noch mehr Einspritzungen, die in Zeitabständen von 48—120 Stunden vorgenommen wurden. Außerdem hat Yakimoff das Atoxyl in Kombination mit arseniger Säure angewandt (0,1—1,1 g innerlich). Indessen bot diese Behandlung keine Vorzüge vor der Behandlung mit Atoxyl allein. Die kombinierte Behandlung mit Atoxyl und Sublimat (intramuskulär) soll dagegen zu günstigen Ergebnissen geführt haben. Allerdings traten in einigen Fällen nach der Atoxylbehandlung Komplikationen an den Augen ein, die zur Erblindung führten.

Mit Arsenophenylglycin sind von Miessner, Fröhner, Zwick & Winkler Heilversuche angestellt worden. Während Miessner mit einer nicht näher angegebenen Dosis bei einer Stute einen offensichtlichen therapeutischen Erfolg erzielte, hatte Fröhner bei einem Pferde nach Anwendung von 24 g = 0,05 g pro kg Körpergewicht, einen gänzlichen Mißerfolg zu verzeichnen, ja es traten sogar Vergiftungserscheinungen (psychische Erregung, Kolik, Nierenentzündung) ein; eine spätere weitere Gabe von 22 g Arsenophenylglycin blieb erfolglos. Watson hat im Anschluß an die Behandlung mit Arsenophenylglycin gleichfalls Vergiftungserscheinungen auftreten sehen.

Zwick & Winkler nahmen bei einem künstlich mit Beschälseuche-Trypanosomen infizierten Pferde innerhalb 4 Monaten 4 Injektionen (0,05 g pro kg Körpergewicht) von Arsenophenylglycin vor, und zwar teils intravenös teils subkutan. Im Anschluß an die Behandlung trat jedesmal eine vorübergehende Besserung ein, jedoch konnte eine Heilung nicht erzielt werden.

Immunität und Immunisierung.

Nicht alle Fälle von Beschälseuche nehmen einen tödlichen Ausgang, vielmehr kommen Heilungen vor, und zwar selbst nach vorgeschrittener Krankheit. Dieser Umstand zeigt, daß im Tierkörper immunisierende Substanzen gebildet werden. Sie lassen sich auch im Tierversuch nachweisen (Lange, Winkler & Wyschelessky). Zwick & Fischer konnten feststellen, daß das Blutserum einer an natürlicher Beschälseuche erkrankten Stute und von künstlich mit Beschälseuche-Trypanosomen infizierten Schafen im Mäuseversuch eine ausgesprochene schützende Wirkung entfaltet.

Die von Uhlenhuth, Hübener & Woithe angestellten Versuche, die auf aktive und passive Immunisierung von Versuchstieren gegen Dourine abzielten, schlugen fehl. Zwick & Winkler beobachteten, daß bei einer Stute im Anschluß an eine zweimalige intravaginale und eine intravenöse sowie eine subkutane Impfung keine sichtbare Erkrankung eintrat. Das Pferd schien durch die gedachte Behandlung Immunität erlangt zu haben. Wie indessen durch periodische Untersuchung des Blutes, das zur Zeit der Fieberanfälle entnommen worden war, nachgewiesen werden konnte, beherbergte das Pferd noch immer Trypanosomen. Die aktive Immunisierung mit lebenden Trypanosomen schließt, wie dieses Beispiel zeigt, stets die Gefahr in sich, daß die geimpften Tiere zu Parasitenträgern werden.

Die bisher bekannten Behandlungs- und Immunisierungsverfahren bei Beschälseuche besitzen nur einen zweifelhaften Wert. Es muß deshalb von ihrer Verwendung bei der praktischen Bekämpfung der Beschälseuche abgesehen werden. Der letzte Seuchengang in Ostpreußen hat gezeigt, daß die Beschälseuche durch zweckmäßige Anwendung des Tötungsverfahrens rasch und sicher getilgt werden kann.

Literatur.

Baron, Rec. de méd. vét., **1854**.

Chauvrat, Rec. de méd. vét., Vol. 7, **1896**.

Busse, Die Beschälseuche der Pferde. St. Petersburg **1857**.

Breinl & Nierenstein, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therapie, Orig., Bd. 4, **1910**.

Dausel, Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. usw. d. Haustiere, Bd. 6, **1909**.

Delafond, Rec. de méd. vét., T. 9, 481, **1852**.

Doflein, Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Jena **1901**.

Düring, A., Inaug.-Diss. Bern, **1908**.

[1] Ehrlich, P., Verhandlungen der Deutschen dermatologischen Gesellschaft, 10. Kongreß **1908**.

[2] — Vortrag, gehalten vor der Deutschen chemischen Gesellschaft. Berlin **1909**.

Friedberger & Fröhner, Lehrbuch der Speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere, **1907**.

Fröhner, Monatshefte f. prakt. Tierheilkunde, Bd. 20, **1909**.

Hallok, Revue générale de méd. vét., T. 12.

Hartoch & Yakimoff, Wiener klin. Wochenschr., **1908**.

Haxthausen, Die venerische Krankheit der Pferde. Breslau **1839**.

Hertwig, Magazin für die gesamte Tierheilkunde, 8. Jahrg., **1842**, S. 269 und 1847, S. 373.

Higgins, Maladie du coït. Departement of agriculture. Ottawa, November **1907**.

Hutyra & Marek, Spezielle Pathologie und Therapie, **1905** und **1909**.

Jessen, Magazin für die gesamte Tierheilkunde, 26. Jahrg., **1860**.

Immisch, Verhandl der Ges. Deutscher Naturf. u. Aerzte, **1909**, und Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1909**.

Kern, Zeitschr. f. Tiermed., **1905**, S. 259.

Kleinpaul, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1908**.

Koch, R., Beck, M., & Kleine, F., Arbeiten a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 31, **1909**.

Kolle-Wassermann, Handbuch d. pathog. Mikroorganismen, 1. Ergänzgsbd.

Landsteiner, Müller, & Pötzl, Wien. klin. Wochenschr., **1907**.

Lange, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Beil., Bd. 50, 171—176, **1911**.

[1] Laveran & Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiases, **1904**.

[2] — Ann. de l'inst. Pasteur, **1902**.

Levaditi & Yamanouchi, Bull. de la soc. pathol. exotique, T. 1.

Lorenz, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1908**.

Löffler & Rühs, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, S. 915.

Löwenstein, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 63, **1909**.

[1] Marek, Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 4, **1900**.

[2] — Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 8, **1904**.

[3] Marek, Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1909.
[1] Manteufel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 28, 1908.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, Ref., 1908.
Manteufel & Woithe, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 29, 1908.
Mesnil & Nicolle, Ann. de l'inst. Pasteur, 1907.
Mesnil & Rouget, Ann. de l'inst. Pasteur, 1906.
[1] Miessner, Vortrag, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, Beiheft 6, 1909.
[2] — Berl. tierärztl. Wochenschr., 1909.
Miessner & Immisch, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., Bd. 36, Suppl., 1910.
Monod, Bull. de la soc. centrale de méd. vétér., 1907, p. 448.
Mohler, Dourine of horses. Its cause and suppression. U. S. Departement of Agriculture, Bureau of Animal Industry; Bullet 142, 1911.
Motas, Bull. de la société de pathol. exotique, T. 2, 1909.
[1] Nevermann, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1908.
[2] — Veröffentlichungen der beamteten Tierärzte Preußens für das Jahr 1908, 9. Jahrg., 1910.
Neven, Inaug.-Diss. Bern, 1909.
[1] Nocard, Les maladies microbiennes des animaux, T. 2, Paris 1903.
[2] — Bull. de l'acad. de méd., 1900, Séance du 31 juillet.
[1] Ostertag, Das Veterinärwesen in den Vereinigten Staaten von Nordamerika. Reisestudie. Berlin 1906, S. 42.
[2] — Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, Beiheft 6, S. 140, 1909.
Prince & Lafosse, Journ. de méd. vétér. du midi., T. 7, 1855.
[1] Rabinowitsch, L., & Kempner, W., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 30, 1899.
[2] — — Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 34, 1903.
Rennes, Rec. de méd. vét., 1908.
Rodloff, Die Beschälkrankheit und der Beschälausschlag der Pferde, 1852.
Röhl, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, H. 5.
Schilling, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, 1908.
Schilling & Hösslin, Deutsche med. Wochenschr., 1908.
[1] Schneider, G., & Buffard, M., Bull. de l'acad. de méd., 1899.
[2] — — Nouvelles recherches. Ebenda, 1899.
[3] — — Ebenda, 1899.
[4] — — Ebenda, 1899.
[5] — — Recueil de méd. vét., Ser. VIII, 1900.
[6] — — Prophylaxie de la dourine. Lyon 1901.
[7] — — Journ. de méd. vét. et zootechn., T. 8. Lyon 1902.
[8] — — Ann. de l'inst. Pasteur, T. 19, Paris 1905.
[9] — — Rec. de méd. vét., T. 9, 1902.
Schuberg & Kuhn, Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1909.
Sieber & Gonder, Archiv f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, 1908.
Thannhoffer, Ueber Zuchtlähme, 2. Aufl., Wien 1888.
Uhlenhuth, Hübener & Woithe, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 27, 1908.
Uhlenhuth & Woithe, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 29, 1908.
Uhlenhuth, Archiv f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, Beiheft 6, 1909.
Weber, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Terapie, 1907.
Winkler & Wyschelessky, Berl. tierärztl. Wochenschr., 1911, Nr. 51, S. 933.
Wendelstadt, Berl. klin. Wochenschr., 1908.
Yakimoff, Revue générale de méd. vétér.
Yakimoff & Kohl, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 47.
Yakimoff, W. L., & Schiller, Nadeshda, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, 1907.
Yakimoff, Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere, Bd. 9, 1911.
[1] Zwick, Vortrag, gehalten in der Freien Vereinigung für Mikrobiologie in Wien. Juni 1909.
[2] — Berl. tierärztl. Wochenschr., 1909.
[3] — Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Beilage, Bd. 50, 177.
[1] Zwick & Fischer, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 36, 1911.
[2] — — Berl. tierärztl. Wochenschr., 1909, Nr. 37.

VI.

Pirosomosen.

Von

Prof. Dr. **Claus Schilling** und Prof. Dr. **K. F. Meyer**
Berlin. Philadelphia U. S. A.

Mit 4 Tafeln und 32 Figuren im Text.

Allgemeiner Teil.

Von

Prof. Dr. **Claus Schilling.**

In der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts war in den nordamerikanischen Staaten Indiana und Illinois eine Krankheit unter den Rindern aufgetreten, die man mit der Einfuhr von Vieh aus Texas in Beziehung brachte. Im Jahre 1889 fanden Smith & Kilborne im Blute von Rindern, welche an „Texas-Fieber" erkrankt waren, innerhalb der Erythrocyten kleine runde oder birnenförmige Gebilde, die sie als die Erreger dieser Infektionskrankheit erkannten. Sie bezeichneten diese Parasiten mit Recht als Protozoen und gaben ihnen den Namen „Pyrosoma bigeminum". Auch konnten sie die Krankheit dadurch bei gesunden Rindern erzeugen, daß sie ihnen junge Zecken ansetzten, die von weiblichen Zecken, welche sich an kranken Tieren vollgesogen hatten, abstammten.

Ein Jahr vorher hat Babes in Rumänien bei Rindern, welche unter Erscheinungen, die dem Texasfieber sehr ähnelten, erkrankt waren, dieselben Parasiten zuerst gesehen. Er bezeichnete sie als „Hämatokokken" und wies ihnen eine Stellung zwischen Bakterien und Protozoen an. Es gebührt ohne Zweifel den amerikanischen Forschern das Verdienst, die Parasiten richtig erkannt und die Art der Uebertragung festgestellt zu haben.

Nomenklatur. Am meisten in Gebrauch ist die Bezeichnung „Piroplasma" (Patton). Richtig ist „Babesia" (Starcovici 1893). Doch kann der erste Name „Pyrosoma" ohne weiteres beibehalten werden, wenn man, was unbedingt richtig und wohl auch beabsichtigt war, statt „Pyro-" „Piro-" schreibt, also „Pirosoma".

Die Parasiten.

Noch bis vor wenigen Jahren glaubte man sich berechtigt, eine einzige Gattung Pirosoma anzunehmen. Allein auf Grund der Forschungen Robert Kochs und Theilers hat sich immer mehr

die Auffassung herausgeschält, daß wir von der Hauptgruppe der Pirosomen, welche das Pirosoma bigeminum, canis, equi, ovis und mutans umfaßt, eine Parasitenart abtrennen müssen, welche von Laveran als Piroplasma parvum bezeichnet wurde, aber später durch Bettencourt, França & Borges den Gattungsnamen Theileria und den Artnamen Theileria parva erhielt. Dieser den Pirosomen sehr nahestehende Mikroorganismus unterscheidet sich von ihnen durch das Vorhandensein gewisser Entwickelungsformen (sog. Kochscher Kugeln), durch den Umstand, daß die Infektion durch Blutimpfung nicht übertragen werden kann, endlich dadurch, daß der Parasit nach dem Ueberstehen der akuten Erkrankung aus dem Blute des Tieres verschwindet.

Das „Anaplasma marginale" s. Seite 531.

Die Pirosomen sind durch folgende Merkmale als Protozoon charakterisiert:

1. Sie stellen kleine bewegliche Protoplasmaklümpchen dar, welche auf den roten Blutkörperchen schmarotzen. Bei den großen Formen ist auch ein dem Kern entsprechender Einschluß erkennbar. Mit Hilfe von Färbungen, speziell mit der Romanowskyfärbung, läßt sich in dem Körper des Parasiten das Protoplasma, das den blauen Farbkomponenten aufnimmt, von dem Kern, der sich mit der charakteristischen rot-violetten Chromatinfarbe färbt, trennen (s. Fig. 1).

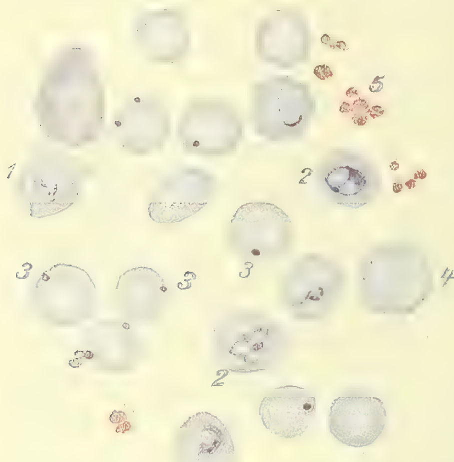


Fig. 1. Pirosoma bigeminum nach Präparat von Theiler.

2. Wie viele Protozoen, werden auch die Pirosomen durch blutsaugende Insekten, und zwar durch Zecken (Ixodiden) übertragen.

3. Es ist eine charakteristische Eigenschaft der meisten Protozoen, daß sie sich außerhalb des natürlichen Wirtes nicht vermehren können. Sie unterscheiden sich hierin also wesentlich von den Bakterien. Gelingt es aber doch, sie auf Nährböden zur Vermehrung zu bringen, so entstehen neue, von den Ausgangsformen verschiedene Typen. Auch die Pirosomen fügen sich diesem Gesetz.

4. Hat ein Tier das akute Stadium einer Pirosomeninfektion überstanden, so verschwinden die Parasiten nicht vollständig aus dem Blute, sie sind vielmehr oft noch sehr lange Zeit darin, zwar nicht mikroskopisch (weil sie sehr spärlich sind), aber durch Ueberimpfung auf ein empfängliches Tier nachweisbar. Sie verlieren auch nicht ihre Virulenz, sondern können immer wieder eine tödliche Erkrankung hervorrufen.

5. Nach dem Uebergang der parasitischen Parasiten in die zweiten Wirte (Culiciden, Glossinen) setzt Befruchtung ein. Von den Pirosomen sind uns solche Entwickelungsphasen zwar noch nicht oder nur bruchstückweise bekannt; aus Gründen, die weiter unten noch

ausgeführt werden sollen, können wir aber schließen, daß auch bei den Pirosomen eine Entwicklung innerhalb der Ueberträger stattfinden müsse.

Im zoologischen System nehmen die Pirosomen vorläufig eine Sonderstellung ein, eben weil uns ihre einzelnen Entwickelungsstadien nur zum kleinen Teil bekannt sind. Während Lühe & Doflein sie vorläufig nicht an bestimmter Stelle in das System einreihen, stellt sie Hartmann auf Grund von Befunden von Lühe, Nuttall, Kinoshita, Breinl & Hindle bei Pirosoma canis zu der von ihm geschaffenen Unterklasse der Binukleaten. Eine wesentliche Stütze erhält diese Auffassung durch die Entdeckung des Pirosoma quadrigeminum durch Nicolle (s. S. 521). Es wird noch weiterer Forschungen bedürfen, um nachzuweisen, ob diese Einteilungen für alle Pirosomenarten Geltung behalten muß.

Die äußere Körperform ist bei der Mehrzahl der Pirosomen sehr ähnlich, nämlich eine runde oder leicht ovale, Keulen- oder Birnform, einfach oder doppelt. Nur das Pirosoma mutans bildet sehr kleine Ringformen, Stäbchen- und Kommaformen. Im frischen Blutpräparat erscheint der Parasit innerhalb der Erythrocyten als blasses farbloses Körperchen von etwa $^1/_{20}$ bis $^1/_6$ Blutkörperchengröße. Die kleineren Formen zeigen eine geringe Beweglichkeit, indem sie nicht eigentlich Lobopodien bilden, sondern nur ihre äußere Kontur, diese aber mit ziemlicher Schnelligkeit verändern. Die größeren Formen sind unbeweglich. Sie enthalten kein Pigment. In den kleineren Formen ist keinerlei Differenzierung erkennbar. Die größeren Formen sind nicht rundlich, sondern etwas gestreckt oder mehr oder weniger deutlich birnförmig. In ihnen kann man an einem Ende ein sehr kleines Körnchen wahrnehmen, das bald glänzend, bald dunkler erscheint und bis zu 1 Mikron im Durchmesser haben kann. Häufig finden sich von solchen Birnformen zwei in einem Blutkörperchen, die entweder die spitzen Enden im Winkel oder in gerader Linie einander zukehren. Die feine Verbindung zwischen beiden ist im frischen Präparat nicht zu erkennen (s. Fig. 2).



Fig. 2. Pirosoma bigeminum.

Die Parasiten sind für gewöhnlich in das Blutkörperchen eingebettet, ragen aber manchmal über den Rand hervor, nur ganz selten findet man freie Formen (? Verwechslung mit Blutplättchen). Die befallenen Blutkörperchen sind nicht wahrnehmbar verändert.

Noch deutlicher treten die Einzelheiten an gefärbten Präparaten hervor. Für gewöhnlich verwendet man Trockenausstriche, die nach der jetzt allgemein eingebürgerten Romanowskyfärbung oder deren Modifikationen, z. B. nach Giemsa, gefärbt sind. Das Protoplasma, kräftig blau gefärbt, ist hauptsächlich an der Peripherie des Parasiten angehäuft, so daß das Zentrum eine mehr oder weniger farblose Lücke darstellt. Die Begrenzung dieses Innenraumes ist nicht gleichmäßig, sondern es springen feine Zacken in ihn hinein vor oder es ziehen auch feine Stränge von Protoplasma von einer Seite zur anderen. Die Form des Parasiten ist in der Mehrzahl rund oder rundoval, so daß der Parasit als feiner blauer Ring im Blutkörperchen erscheint. Daneben treten auch die erwähnten Birnformen auf, die häufig eine beträchtliche Größe (bis zu $^1/_3$ des Blutkörperchens) erreichen und so gut wie immer zu zweien vorkommen, indem sie miteinander bald

eine gerade Linie, bald einen Winkel bilden. Gewöhnlich ist der Kern nur ein einziges Körnchen von rundlicher oder langgestreckter Gestalt; manchmal ist das Kernmaterial in zwei und mehrere Bröckel verteilt; immer liegt das Chromatin in den Protoplasmasaum eingebettet. Durch feuchte Fixation und Eisenalaun-Hämatoxylinfärbung konnten Breinl & Hindle zeigen, daß der Kern aus einem Karyosom mit umgebender achromatischer Zone besteht, aber keine eigentliche Kernmembran besitzt. Ueber die Bildung eines Nebenkernes (Blepharoblast) s. u. Die Formen mit mehreren Chromatinbröckeln sind wahrscheinlich als die ersten Teilungsstadien aufzufassen.

Vermehrung. Nuttall hat am lebenden Pirosoma bigeminum beobachtet, daß an den runden Formen zwei knospenartige Fortsätze auftreten, die sich rasch vergrößern, so daß eine Y-förmige Figur entsteht. Allmählich wird auf Kosten dieser Fortsätze der ganze Protoplasmaleib aufgebraucht, so daß schließlich die beiden jetzt birnförmigen Körperchen nur mehr an ihren Spitzen zusammenhängen. Der Kern der Birnform besteht nach Nuttall aus zwei Teilen, einem kompakten Korn und einem Häufchen lockerer Chromatinbröckel. Wenn sich der Parasit vor der Teilung abrundet, verschmelzen die beiden Kernbestandteile, um sich kurz darauf wieder zu sondern und nun gleichfalls zwei Fortsätze in die neugebildeten Plasmaknospen hineinzusenden Aus der Y-Figur des Kerns entstehen dann zwei Tochterkerne, einer in jeder neuen Birnform. Die Vorgänge am ganzen Parasiten wurden von Nuttall im Leben, die am Kern in Romanowsky-Trockenpräparaten verfolgt; er gibt aber dazu nur halbschematische Zeichnungen. Nun ist es ein übles Ding einerseits um Trockenpräparate mit Romanowskyfärbung, andererseits um Zeichnungen farbiger Objekte in Schwarz-Weiß. Wenn nun gar Nuttall & Strickland auf Grund dieser nicht einwandfreien Technik eine neue Einteilung der Pirosomen und die Abspaltung des Genus: Nuttallia vornehmen, so kann ich ihnen darin nicht folgen.

Breinl & Hindle haben die Vermehrung des Pirosoma canis an feucht fixierten Präparaten mit Eisenhämatoxylinfärbung und Färbung nach Breinl (Methylenblau-Safranin) studiert. Darnach müssen

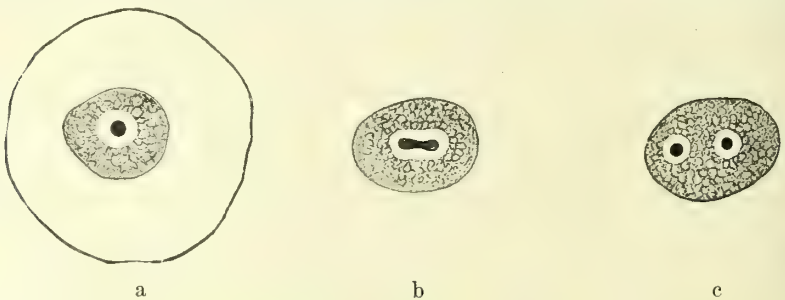


Fig. 3 a—c. Zerschnürung des Kernes und des Plasmas. (Nach Breinl & Hindle.)

mehrere Vermehrungsphasen unterschieden werden: 1. Typus zu Beginn der Infektion; die Parasiten sind lebhaft beweglich. Sie besitzen nur einen Kern, der aus einem kompakten Karyosom und einer achromatischen Kernsaftzone besteht (Fig. 3a); eine eigentliche Kernmembran ist nicht vorhanden, wahrscheinlich liegt der Blepharoblast

(2. Kern) im Hauptkern, innig mit dem Karyosom verschmolzen. Die Teilung ist eine einfache Zerschnürung des Kerns und anschließend des Protoplasmas (Fig. 3b, c). 2. Typus, Kern- und Protoplasmaknospung: Der einfache Kern zieht sich in die Länge, er stellt dann ein Stäbchen mit zwei endständigen Knöpfchen dar. Das periphere Ende rückt an den Rand des Parasiten, wölbt eine Art Plasmaknospe vor, die sich immer

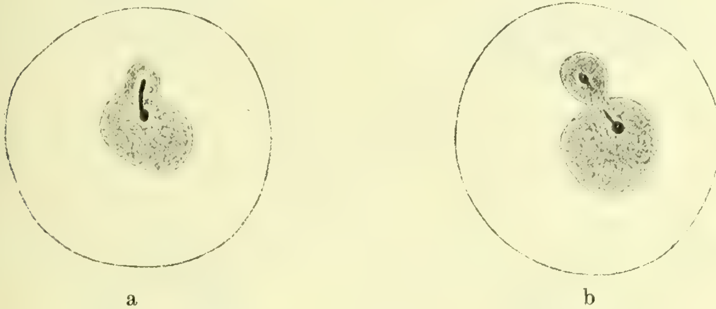


Fig. 4a u. b. Zerschnürung des Kernes und des Plasmas. (Nach BREINL & HINDLE.)

mehr abschnürt. Dabei reißt das Verbindungsstück durch und es sind schließlich zwei Piroplasmen, ein größeres, das Mutterindividuum, und ein kleineres, das Tochtertier, im Blutkörperchen eingeschlossen (Fig. 4a, b). Es kommt vor, daß sich zwei Knospen an einem Piroplasma entwickeln. 3. Typus (Bildung des Blepharoblasten). Das Karyosom des Hauptkerns gibt ein kleines rundes Körnchen ab, das aus der Kernsaftzone ins Plasma hinein wandert (Fig. 5a u. b). Oefters bleibt es aber mit dem Karyosom in Verbindung durch einen Chromatinfaden (Centrodesmose, nach Analogie mit anderen Protisten als Verbindungsfaden zweier Centriole, eines im Karysom des Hauptkerns, eines im Blepharoblasten, aufzufassen). Das Protoplasma solcher Formen ist viel dichter als das der unter 1 und 2 geschilderten Formen. Diese zweikernigen Formen treten auf der Höhe der Infektion ziemlich zahlreich auf. Die Teilung dieser Formen geht wiederum nach zwei verschiedenen Typen vor sich: Kern und Blepharoblast teilen sich; besteht die Centrodesmose noch, so verdoppelt sich auch diese (Fig. 6a). Dann kann entweder zwischen den neuen Doppelkernen eine Plasmalücke entstehen, die sich immer mehr vergrößert, bis eine der beiden Plasmabrücken durchreißt und so eine neue Doppelform entsteht (Fig. 6a—d). Oder im Plasma einer Zelle mit 2 Doppelkernen bildet sich eine Einkerbung, die den Parasiten in der Weise durchschneidet, daß zwei Tochterindividuen mit je einem Hauptkern und einem Blepharoblast entstehen (Fig. 7a—c).

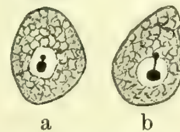


Fig. 5. Bildung des Blepharoblasten.

Da die Vermehrung im akuten Stadium der Krankheit der Parasiten eine sehr rapide ist, so muß angenommen werden, daß die Durchschnürung des Kerns und des Protoplasmas in zwei oder mehrere Teile sehr rasch vor sich geht. Eine multiple Vermehrung innerhalb des Warmblüters, etwa wie sie in Gestalt der KOCHschen Kugeln

bei Pirosoma parvum vor sich geht, ist bei den übrigen Pirosomen noch nicht bekannt.

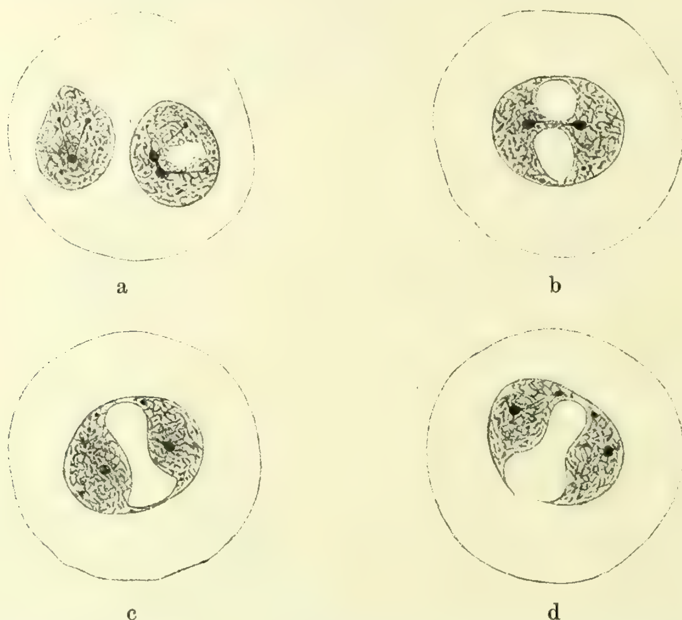


Fig. 6 a—d. Teilung der doppelkernigen Formen durch Lückenbildung.

Bei der rapiden Vermehrung sind abnorme Teilungsvorgänge (Abschnürung von Plasmateilen ohne Kern, Ausstoßung von Chromatin in die Substanz des Erythrocyten hinein) sehr wohl möglich; als solche fasse ich verschiedene Bilder von Breinl & Hindle auf.

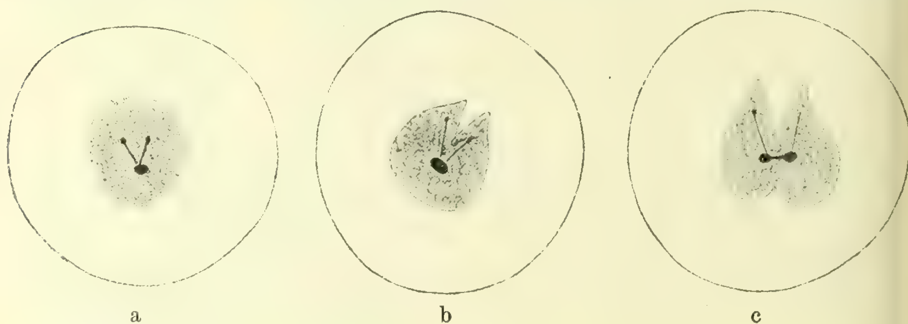


Fig. 7 a—c. Teilung der doppelkernigen Formen durch Zerschnürung.

Viele dieser Bilder sind offenbar von Kinoshita bereits gesehen worden. Da er aber nur Trockenausstriche nach Romanowsky-Giemsa färbte, und diese Methode für feinere Kernstudien nicht geeignet ist, so kann seinen Befunden nicht die Beweiskraft zugesprochen werden, wie denen von Breinl & Hindle.

Sehr wichtig ist ferner der von diesen Autoren geführte Nachweis echter Flagellatenstadien des Pirosoma canis. Sie wurden wiederholt am Tage vor dem Tode des Tieres gesehen (Fig. 8a—c). Die Vorbereitung zur Umwandlung in Flagellaten spielt sich am Kern ab; dieser gibt einen Teil seines chromatischen Materials in Form grober Brocken ins Plasma ab; es bleibt meist nur ein blaß färbbares Bläschen übrig, doch bilden die Liverpooler Autoren auch Flagellaten ab, die einen voll ausgebildeten Kern mit großem Karyosom und starker Kernmembran enthalten, außerdem aber auch noch Chromatinbrocken im Plasma. Dieses hat jetzt eine lockere Schaumstruktur mit großen Alveolen angenommen. Meist von den Polen des jetzt bis zur 4-fachen Größe herangewachsenen und gestreckt eiförmigen Körpers, aber auch von den Seitenflächen gehen 1—2 lange, sehr zarte, nur schwach färbbare Geißelfäden aus. Der Zusammenhang dieser Geißeln mit den Blepharoblasten ist manchmal sehr klar zu erkennen. — Die weitgehende Uebereinstimmung dieser Umwandlung der Pirosomen in Flagellaten mit der Bildung der Flagellatenkulturen von Leishmania donovani ist in die Augen springend.

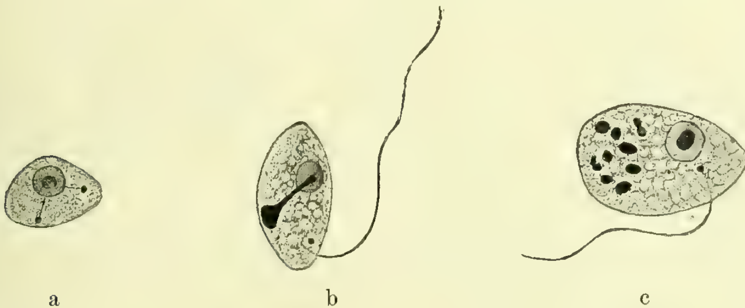


Fig. 8. Bildung der Flagellaten.

Bei Pirosoma bigeminum sind die keulen- oder birnenförmigen Doppelparasiten so sehr charakteristisch, daß die Vermutung naheliegt, daß hier nur eine Art von Vermehrung vorkomme. Eine Vermutung ist es nur, wenn Doflein diese Birnenformen als Gametocyten (Geschlechtsformen) anspricht.

Entwickelung in der Zecke. Von denjenigen Formen, die die Infektion der Ueberträger verursachen und, nach Analogieschluß, vielleicht eine geschlechtliche Entwickelung (Gamogonie) durchmachen, sind uns nur ganz wenige Phasen bekannt, deren Zugehörigkeit zu einem Entwickelungszyklus der Pirosomen noch nicht unbestritten ist.

In den verzweigten Darmschläuchen von Boophilus annulatus, die von einem mit Texasfieber infizierten Rinde abgenommen waren, fand Koch in dem halbverdauten Blute sehr charakteristische Formen. Die Parasiten verlassen das Blutkörperchen und runden sich ab. Dann ziehen sie sich etwas in die Länge und an der einen Seite tritt ein stachelförmiger Fortsatz hervor. Am gegenüberliegenden verdickten Ende des jetzt annähernd keulenförmigen Körpers treten kürzere, oft aber auch sehr lange strahlenförmige Spitzen hervor, die manchmal untereinander anastomosieren (Fig. 9a und b und Tafel I, Fig. 4). Das Chromatin hat sich inzwischen in zwei

Gruppen geteilt, in ein kompaktes dunkel gefärbtes Korn im dickeren und ein helleres Körnchen am spitzen Ende. Ich halte den Beweis nicht für erbracht, daß es sich in der Tat um Entwickelungsformen handle. Es erscheint mir sehr möglich, daß es sich hier um eine allerdings für Pirosomen (auch für Pirosoma canis) charakteristische Form der Degeneration handele.

Viel wichtiger aber sind andere Formen, die Koch in infizierten Zecken fand (Tafel I, Fig. 5—8). Am dritten Tage nach der Blutmahlzeit traten runde Gebilde, etwa in der Größe eines roten Blutköreprchens, mit blauem Plasmaleib und rotem randständigen Chromatin (Fig. 9c) auf. Diese wachsen auf das 5-fache heran und zeigen eine sehr charakteristische schaumige Struktur der zentralen Partien. — Nun kommt eine Lücke in den Befunden. Es folgen große Haufen von Hunderten kleiner Körperchen, ebenfalls mit blauem Plasmaleib und rotem Kern, die etwa wie Leishmania, um den

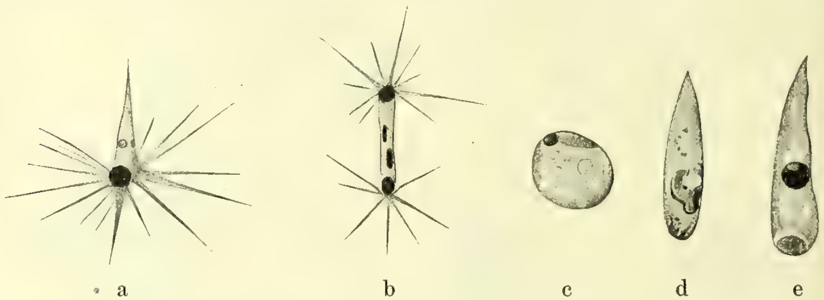


Fig. 9a—e. Entwickelungsformen in der Zecke. a, b Stechapfel(Degenerations?-)formen.

Kern einer (Wirts-) Zelle herumliegen. Koch vermutet, daß es sich um das Endresultat einer Entwickelung handele, die vielleicht in den Epithelzellen der Magenwandung begann. Eine neue Lücke. Außerdem findet man noch große keulenförmige Gebilde mit eigentümlich wabigem Protoplasma und einem Chromatinbrocken, der bald in der Mitte, bald mehr nach einem Ende hin gelagert ist (Fig. 9d und e). Und diese Formen fand Koch auch in den Eiern von Boophilus annulatus, in Rhipicephalus evertsi und in Hyalomma aegypticum; in den Larven und Nymphen war nichts zu finden, was sich hätte hier anknüpfen lassen.

Christophers hat die Entwickelung des indischen Pirosoma canis in den vollgesogenen Geschlechtstieren von Rhipicephalus sanguineus und in Eiern, Larven und Nymphen, die von solchen abstammten, untersucht. Die charakteristischen Stechapfel- und Sternformen, wie sie Koch und Kleine beschrieben, fand Christophers niemals. Die Entwickelung beginnt sowohl bei den geschlechtsreifen Zecken, als auch bei den Nymphen mit einer beträchtlichen Vergrößerung der Parasiten. Dann stoßen die Parasiten einen Teil ihres Plasmas ab, wachsen neuerdings stark heran und bilden nun ähnliche Keulenformen, wie sie Koch für Pirosoma bigeminum beschreibt. Einen Befruchtungsvorgang konnte Christophers niemals beobachten; die eventuell so zu deutenden Bilder sind durch das Auswachsen eines großen Parasiten in zwei Keulenformen zu erklären. Diese sind ziem-

lich lebhaft beweglich, durchdringen die Magenwandung und wandern in alle Gewebe, auch in die Ovarien und Eier ein. Eine Anzahl von ihnen tragen an ihrem stumpfen Ende eine Art Scheibe, an der 5 stumpfe Höcker ansitzen. Im Ovarium des Weibchens wandelt sich dieser „Ookinet“ (?) in eine große runde Zelle bis zu 25 μ Durchmesser um, in der das Chromatin entweder in einem Kern vereinigt oder in Form von Chromidien verteilt ist. Nun erfolgt ein Zerfall in Sporoblasten; er spielt sich in den Geweben der Larven, oder in den Organen der Nymphen ab und stimmt ganz überein mit den Bildern, die KOCH gibt (Tafel I, Fig. 7). Da jedesmal, wenn die Zecke sich häutet, die Gewebe tiefgreifende Veränderungen erleiden und zum Teil gänzlich eingeschmolzen werden, so werden diese Sporoblasten im ganzen Körper verteilt. Die Sporoblasten zerfallen nun in die Sporozoiten (bis zu 50). CHRISTOPHERS nimmt an, daß sie aus den neugebildeten Geweben in die Speicheldrüsen einwandern, sie sind den Pirosomen des Blutes sehr ähnlich.

Die ganze Entwickelung kann sich auf alle Stadien der Metamorphose vom Geschlechtstier bis zur Nymphe verteilen; sie kann sich aber auch innerhalb der Nymphe abspielen, so daß das Sekret der Speicheldrüsen der daraus hervorgehenden geschlechtsreifen Zecke schon die Sporozoiten enthält.

Daß in der Tat innerhalb der Ueberträger eine Entwickelung der Pirosomen stattfinden muß, die im Magen der Zecke einsetzt, und unter Umständen nach langer Zeit und mehrfacher Metamorphose des Insekts (Eiablage, Larven und Nymphenstadium) in den Speicheldrüsen zum Abschluß kommt, geht aus einer Beobachtung von KOSSEL hervor (s. S. 503). Sie spricht dafür, daß erst im Laufe von 3 Wochen nach dem Ausschlüpfen die Speicheldrüsen der Zeckenlarven infektiös geworden sind, daß also in dieser Zeit der letzte Teil der Entwickelung der Pirosomen zum Abschluß gekommen ist. Auch bei Pirosoma canis und ovis muß eine Entwickelung in der Zecke angenommen werden, da Larven und Nymphen, die von infizierten Zecken abstammen, nicht infektiös sind und erst im geschlechtsreifen Stadium zu infizieren vermögen. In dieser Frage ist weiterer Forschung noch ein großer Spielraum offen.

Jede Pirosomenart ist für eine besondere Tierart spezifisch. So läßt sich Pirosoma bigeminum ausschließlich auf Rinder übertragen, Pirosoma canis nur auf Hunde etc.

Auch in bezug auf die Ueberträger besteht eine solche Spezifität, wenn diese auch nicht so scharf ausgeprägt ist wie die der Blutformen. So wird das Pirosoma bigeminum in Amerika durch Boophilus annulatus, in Europa durch Ixodes ricinus übertragen.

Bei den echten Pirosomen gelingt es leicht, die Infektion durch relativ geringe Quantitäten von parasitenhaltigem Blut zu übertragen; es genügt, wenn dieses in die Lymphbahnen und von da ins Blut gelangen kann, z. B. durch Scarifikationen der Haut.

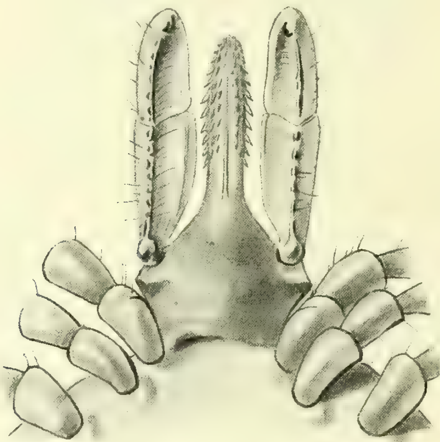
In der Natur ist der Wirtswechsel zwischen Wirbeltier und Zecke der normale Kreislauf der Pirosomen. Unter künstlich geschaffenen Bedingungen vermögen sich allerdings die Parasiten längere Zeit lebend zu erhalten. So kann Texasfieber-Blut, das im Eisschrank aufbewahrt wurde, noch nach 50 Tagen mit Erfolg überimpft werden.

Die Ueberträger.

Alle Pirosomeninfektionen, die wir kennen, werden durch Zecken (Ixodiden) übertragen. Diese sind dadurch charakterisiert, daß Kopf, Rumpf und Hinterleib ein nicht durch Einschnitte getrenntes Ganze bilden, und daß sie als geschlechtsreife Tiere 4 Beinpaare besitzen. Ihre Mundteile sind zum Saugen eingerichtet.

Der Lebensgang der Ixodien umfaßt vier Hauptphasen: das befruchtete Weibchen legt Eier; aus diesen entwickeln sich Larven, die sich durch eine Häutung in Nymphen verwandeln. Aus diesen wiederum entstehen nach erneuter Häutung die geschlechtsreifen Tiere (Imagines). Mit geringen, aber praktisch wichtigen Abweichungen gilt dieses Schema für alle Ixodiden. Die Argasiden weichen in wichtigen Punkten davon ab, doch da sie als Ueberträger von Pirosomosen nicht in Betracht kommen, sollen sie hier nicht weiter berücksichtigt werden.

Die Eier der Ixodiden werden, oft in Haufen von mehreren tausend Stück, gewöhnlich am Boden abgelegt. Sie haben eine sehr widerstandsfähige Haut, die namentlich dem Wasser lange standhält. Nach kürzerer oder längerer Zeit, die je nach der Zeckenart und je nach den äußeren Bedingungen (Temperatur, Feuchtigkeit) schwankt, entwickelt sich im Ei die sechsbeinige Larve. Aus der gesprengten Eihaut kriecht die Larve hervor und sucht sich nun an ein Tier festzuheften. Zu diesem Zweck klettern die sehr lebhaften Larven an Grashalmen und Sträuchern in die Höhe, halten sich dort mit den hinteren Beinpaaren fest, um mit dem vorderen Paare in der Luft herumzugreifen. Streift ein Tier vorbei, so heften sie sich an ihm fest, um Blut zu saugen. Hierzu dient der aus hartem Chitin bestehende Stechapparat (Fig. 10). Die Larven, die sich mit den Klauen ihrer Beine an der Haut festhalten, bohren die Mundteile tief in die Haut des Wirtstieres ein und pumpen sich voll Blut, so daß sie zum 2—3-fachen der ursprünglichen Größe anschwellen. Sie entleeren dabei aus den Speicheldrüsen in den Stichkanal einen ätzenden Saft, der heftigen Juckreiz hervorzurufen scheint, eine kleine Schwellung und Rötung erzeugt und die Wirkung hat, die feinen Blutgefäße der Haut zu erweitern und die Gerinnung des Blutes zu verhindern. Sie bevorzugen Stellen mit zarter Haut, also am After, an den Augen, zwischen den Zehen, im Gehörgang, beim Rind an der Wamme. Ist der Darm mit Blut gefüllt, so beginnt nach einigen Tagen die zuerst glänzende Haut sich zu trüben und unter ihr bildet sich ein neuer Chitinpanzer. Durch einen Riß an den Seitenwänden schlüpft die jetzt achtbeinige Nymphe hervor. Diese Häutung kann entweder auf demselben Wirtstier erfolgen; häufig bohrt dann die Nymphe ihren Rüssel unmittelbar unter oder neben der alten Stichstelle, an der noch die Larvenhaut (Exuvie) hängt, ein. Bei den meisten Zeckenarten aber zieht die Larve den Rüssel aus der Wunde heraus und läßt sich zu Boden fallen, wo sie dann sich häutet. In diesem Falle muß die Nymphe einen neuen Wirt aufsuchen. Die Nymphe ist mit Tracheen ausgerüstet, es fehlt ihr aber noch der gesamte Geschlechtsapparat. Nun erfolgt eine zweite Blutmahlzeit und Häutung, entweder auf dem gleichen Wirtstier oder, nachdem die Nymphe abgefallen ist, auf der Erde.


Fig. 10. Kopf von Ixodes ricinus, von unten.

Aus dieser Häutung geht endlich das geschlechtsreife Tier hervor. Die Männchen sind bei den Ixodiden stets kleiner als die Weibchen. Auch sie saugen Blut. Die Kopulation erfolgt in der Weise, daß das Männchen sich an die Bauchseite des Weibchens festheftet und mit seinem Rüssel die Vulva erweitert

und darauf eine Spermatophore hineinschiebt, d. h. einen Klumpen von Spermatozoen, welche in diesem Falle noch nicht einmal ausgereift sind, sondern erst im Uterus des Weibchen allmählich nachreifen. Nach der Kopulation gehen die Männchen bald zugrunde. Sie sind bei allen Zeckenarten mit Ausnahme der Argasien daran zu erkennen, daß das Rückenschild den ganzen Körpers bedeckt, und nur am Seiten- und Hinterrande einen schmalen Saum freiläßt. Bei dem Weibchen dagegen ist das Rückenschild viel kleiner als die Rückenfläche.

Auf dem Rückenschild ist vorn ein Chitinring beweglich befestigt, der sogenannte Kragen (Mentum, Basis des Rüssels) (Fig. 10), auf diesem sitzen vorn seitlich die Palpen, zwischen diesen ragt in der Mittellinie das mit Häkchen besetzte Labium (Hypostom, Radula) nach vorne. Durch die Oeffnung des ringförmigen Kragens können 2 gezähnte Stacheln, die Mandibeln (Cheliceren) vorgestoßen werden, die dorsal nach vorn mit einer Chitinscheide bedeckt sind. Mit dem äußersten Ende der Mandibeln sind noch zwei Hafthaken gelenkig verbunden. Radula und Mandibeln werden beim Stich in die Haut eingebohrt. Das Rückenschild ist bei vielen Arten stark getüpfelt, bunt gezeichnet und bei den Männchen vielfach, namentlich am hinteren Rande, in typischer Weise eingekerbt. Die Unterseite der Ixodiden zeigt mehrere charakteristische Furchen, die für die Systematik von Wichtigkeit sind. In der Mittellinie, auf der Höhe des Ansatzes (Coxa) des zweiten Beinpaares liegt die Geschlechtsöffnung (bei Ixodes weiter hinten, Fig. 11). Seitlich von dieser ziehen die Genitalfurchen nach hinten. Hinter der Mitte des Körpers liegt der After; er wird von der Analfurche umzogen, die beim Genus Ixodes vor, sonst aber hinter ihm liegt. Am Seitenrand des Körpers, etwas oberhalb und hinter den 4. Hüften liegen die Oeffnungen des Atemsystems, die Stigmen, die von charakteristischen Platten umgeben sind. Seitlich vom After liegen beim Männchen einiger Genera Chitinplatten von für die einzelnen Arten bezeichnender Form. Wenn Augen (Ocellen) vorhanden sind, so liegen sie beim Männchen am Rande des Rückenschildes etwa über dem 3. Beinpaare, beim Weibchen an der breitesten Stelle dieses Schildes.

Die inneren Organe bestehen im wesentlichen aus dem Darm, der mit 3 Paaren von Blindsäcken versehen ist, den Speicheldrüsen, den Malpighischen Schläuchen und dem Geschlechtsapparat, beim Weibchen aus einer unpaaren Keimdrüse, einem Uterus und der Vagina. Beim Saugakte nehmen die Weibchen ein Vielfaches ihres Körpergewichtes Blut auf, so daß sie manchmal bis zu Haselnußgröße anschwellen, was mehrere Tage dauert. Nun ziehen sie den Stechrüssel aus der leicht entzündeten Wunde heraus und fallen zu Boden. Sie verkriechen sich in kleine Unebenheiten der Erdoberfläche; im Lauf der nächsten Tage schwillt der Uterus, mit den befruchteten Eiern gefüllt, mächtig an, so daß das Tier schließlich nur mehr einen häutigen Sack voll Eier darstellt. Nach einigen Tagen beginnt die Eiablage, die bei einigen Arten auf einmal, bei andern in wiederholten Perioden vor sich geht. Damit ist der Lebensgang der Zecke vollendet und gewöhnlich stirbt auch die mütterliche Zecke nach der Eiablage ab.

Einen systematischen Ueberblick gibt die folgende Tabelle nach DÖNITZ und WASHBURTON:

A. Argasidae: Die Kopfteile liegen auf der Bauchseite, sind also von oben her nicht zu sehen.

1. Genus Argas
2. Genus Ornithodorus } Abbildungen im Kap. Spirochäten.

B. Ixodidae: Kopfteile am Vorderende des Körpers.

I. Ixodeae: Rostrum und Palpen lang; Analfurche umzieht den After von vorne her (Fig. 11).
   1. Genus Ixodes.

II. Amblyommeae: Rostrum und Palpen lang, Analfurche umzieht den After von hinten her.
   2. Genus Amblyomma. 2. Palpenglied lang, bunte Zeichnung des Rückens. Besitzt Augen (Fig. 12 und 19).
   3. Genus Aponomma; wie Amblyomma, aber ohne Augen.
   4. Genus Hyalomma. 3 Palpenglieder nahezu gleich lang (Fig. 13). Die Männchen besitzen außer den 2 Paaren von Analplatten noch ein 3. Paar kleiner Chitinknöpfe.

III. Rhipicephaleae: Palpen kurz, Analfurche umzieht den After von hinten her.

5. Genus Rhipicephalus: Kragen fächerförmig oder sechseckig, Stigmenplatten kommaförmig (Fig. 14). 2—4 Analplatten beim Männchen.

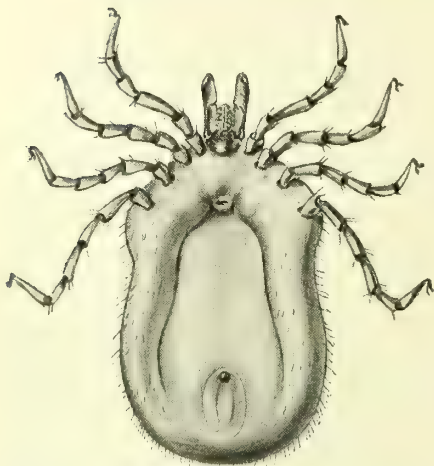


Fig. 11. Ixodes ricinus ♂, nicht vollgesogen.

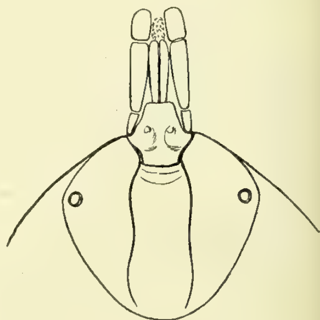


Fig. 12. Amblyomma ♀.

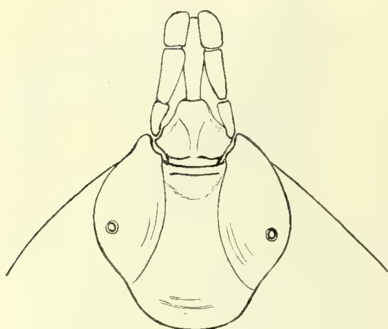


Fig. 13. Hyalomma.

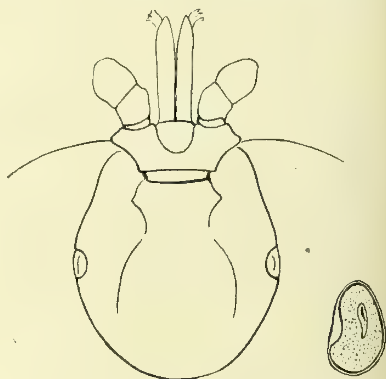


Fig. 14. Rhipicephalus.

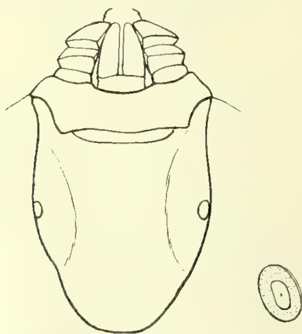


Fig. 15. Boophilus.

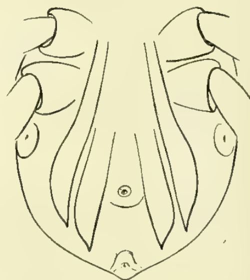


Fig. 16. Boophilus ♂ (Unterseite).

6. Genus Boophilus: Kragen ein liegendes Sechseck, Palpen sehr kurz, mit Querleisten. Stigmenplatten oval (Fig. 15). Beim Männchen vier fast gleich große Analplatten (Fig. 16).

7. Genus Margaropus, nur eine Art.
8. Genus Dermacentor: Kragen ein liegendes Rechteck, Palpenglieder sehr plump. Augen vorhanden (Fig. 17 und 20). Beim Männchen 4. Coxa sehr groß. Meist bunt gezeichnet.

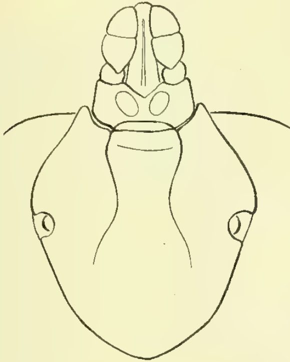


Fig. 17. Dermacentor.

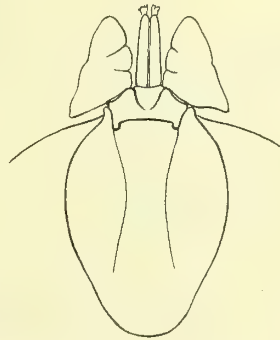


Fig. 18. Haemaphysalis.

9. Genus Haemaphysalis: Kragen ein liegendes Rechteck, Palpen springen seitwärts darüber vor (Fig. 18). Augen fehlen. Beim Männchen fehlen die Analplatten.



Fig. 19. Amblyomma variegatum ♂.



Fig. 20. Dermacentor reticulatus ♂ (Unterseite).

In praktischer Hinsicht ist es von großer Bedeutung, die verschiedenen Ixodidenarten in 2 Gruppen zu trennen: in solche, welche ihre ganze Entwickelung von der Larve bis zum geschlechtsreifen Tiere auf einem und demselben Wirtstiere durchmachen, und in solche, die zur Häutung ihr Wirtstier verlassen und dann einen neuen Wirt aufsuchen. Im ersteren Falle müssen Krankheitserreger, die mit dem Blute aufgenommen wurden, auf die Nachkommenschaft vererbt werden, im zweiten dagegen kann die Zecke in einem Stadium die Infektion von einem kranken Tiere aufnehmen, um sie im darauffolgenden auf ein gesundes Tier zu übertragen.

1. Arten, die ihre ganze Entwickelung (Larve bis Geschlechtstier) auf einem Rinde durchmachen:

Boophilus annulatus
„ decoloratus
Margaropus Winthami.

2. a) Arten, die in jedem Stadium das Wirtstier verlassen: diese bedürfen also für ihren ganzen Entwickelungskreislauf 3 Wirte;

Ixodes ricinus	Rhipicephalus sanguineus
Rhipicephalus appendiculatus	Haemaphysalis leachi
„ nitens	Dermacentor reticulatus
„ simus	Amblyomma hebraeum.
„ capensis	

b) Arten, die Larven- und Nymphenstadium auf einem Tier durchmachen und dann das Wirtstier verlassen, also zweier Wirte bedürfen:

Rhipicephalus evertsi
„ bursa
Hyalomma aegyptium.

Aus diesen Variationen ergeben sich verschiedene Möglichkeiten der Uebertragung:

1. Die Larve infiziert sich an einem kranken Tier und überträgt als Nymphe die Krankheit, Beispiel: Ixodes ricinus (hierfür liegt nur ein nicht völlig einwandsfreier Versuch von Kossel vor).

2. Als Larve infiziert, als Nymphe nicht infektiös, als Geschlechtstier infektiös (hierfür ist noch kein Beispiel bekannt).

3. Als Nymphe infiziert, als Geschlechtstier infektiös. Beispiel: Rhipicephalus sanguineus (Pirosoma canis).

4. Als Larve oder Nymphe infiziert, erst in der folgenden Generation infektiös (kein Beispiel bekannt).

5. Als Geschlechtstier infiziert, beim zweiten Saugen infektiös. (Es gibt Zecken, Ornithodorus und Argas, welche nach der Eiablage nicht zugrunde gehen, sondern noch viele Male Blut saugen und Eier ablegen.)

6. Als Geschlechtstier infiziert, die davon abstammende Larve infektiös. Beispiel: Ixodes ricinus, Boophilus.

7. Als Geschlechtstier infiziert, die davon abstammende Larve nicht infektiös, erst als Nymphe infektiös. Beispiel: Rhipicephalus sanguineus (Pir. canis).

8. Als Geschlechtstier infiziert, Larve und Nymphe nicht infektiös, Geschlechtstier zweiter Generation infektiös. Beispiele: Rhipicephalus bursa (Pir. ovis), Haemaphysalis leachi (Pir. canis).

Von folgenden Zeckenarten ist ihre Ueberträgerrolle experimentell festgestellt:

Boophilus annulatus	Texasfieber, tropische Pirosomose
„ decoloratus	Texasfieber, Spirochaeta theileri, tropische Pirosomose (nach Koch auch Küstenfieber)
Rhipicephalus evertsi	Texasfieber, Küstenfieber, Pir. mutans, Pir. equi

Rhipicephalus sanguineus	Pir. canis
„ bursa	„ ovis
„ appendiculatus	Texasfieber, Küstenfieber, Pir. mutans
„ nitens	Küstenfieber
„ simus	Küstenfieber, Pir. mutans, Spirochaeta theileri
„ capensis	Küstenfieber
Hyalomma aegyptium	Pir. equi
Haemaphysalis leachi	„ canis
Dermacentor reticulatus	„ equi
„ occidentalis	? Rocky mountains fever
Ixodes ricinus	Pir. bigeminum in Europa
Amblyomma hebraeum	Heartwater

Aus dem Vorausgehenden geht hervor, daß Krankheitsfälle an Pirosomose nur dann vorkommen können, wenn

1) eine Infektionsquelle, also ein infiziertes Tier vorhanden ist, dessen Blut die Parasiten beherbergt,

2) die zur Uebertragung des betreffenden Pirosoma geeignete Zeckenart bzw. -arten vorhanden sind.

In bezug auf die erste Bedingung möge daran erinnert werden, daß die Pirosomen noch nach sehr langer Zeit im Blute der einmal infizierten Rinder zirkulieren können, ohne Krankheitserscheinungen zu verursachen. Durch Transporte solcher scheinbar ganz gesunder Rinder wurden z. B. die Nordstaaten von Nordamerika und Australien mit Rinderpirosomen infiziert. Was die zweite Bedingung anlangt, so wäre z. B. in den Nordstaaten von Nordamerika eine Epizootie nicht möglich gewesen, wenn dort nicht Boophilus annulatus vorhanden gewesen wäre, in welchem der Parasit des Texasfiebers einen geeigneten Wirt fand. Mehrfach ist der Versuch gelungen, infizierte Zecken nach Ländern, in denen eine bestimmte Pirosomose nicht vorkommt, zu versenden und dort die Krankheit bei empfänglichen Tieren durch den Biß solcher Zecken bzw. deren Nachkommen hervorzurufen.

Eine Pirosomose kann auch durch mehrere Arten von Zecken übertragen werden, wie aus der oben gegebenen Liste hervorgeht.

Der Blutverlust eines Tieres kann, wenn Tausende und Abertausende von Zecken ein Tier befallen, ein sehr großer werden. Von wenigen Kubikmillimetern bis zu $^1/_2$ ja 1 ccm Blut kann eine Zecke in sich aufnehmen. Nach Knuth sind auf einer Estancia in Uruguay in 8 Monaten von 14000 Haupt etwa 1000 allein der Zeckenplage erlegen.

Pathogenese.

Eine exakte Beantwortung der Frage, in welcher Weise die Pirosomen auf den Organismus wirken, etwa durch den Nachweis toxischer Substanzen im Blutserum kranker Tiere, ist noch nicht gelungen. Daß aber solche „Gifte“ wirksam sind, geht daraus hervor, daß z. B. bei Hundepirosomose nach dem Ueberstehen des akuten Stadiums energisch wirksame Antikörper im Blute nachweisbar sind. Die Pirosomose verhält sich auch in dieser Beziehung nicht anders als andere Protozoeninfektionen.

Breinl & Annett konnten bei Pirosomose der Hunde keinerlei lösende Wirkung des Blutserums nachweisen, weder gegenüber den eigenen noch gegenüber fremden Erythrocyten, wie dies auch bei der menschlichen Hämoglobinurie durch Nocht festgestellt wurde.

Barrat & Yorke konstatierten, daß bei Pirosomose der Hunde stets eine Hämoglobinämie auftritt, die bedingt ist durch die Zerstörung roter Blutkörperchen. Die Bestimmung mittels des Hämatokrits zeigte, daß das Volum der Erythrocyten bis auf $^1/_5$ des normalen sinken kann. Der Hämoglobingehalt der roten Blutkörperchen schwankt in ganz ungleichmäßiger Weise: in 3 Fällen war der Gehalt an Hämoglobin sogar erhöht (Schrumpfung der Erythrocyten?). Bleibt der Gehalt des Plasmas an Hämoglobin unter 0,5 Proz. (d. h. sind unter 0,5 Volumprozent rote Blutkörperchen gelöst), so tritt noch kein Hämoglobin in den Harn über. Während der Hämoglobingehalt des Plasmas im Anfall z. B. 3,5 Proz. betragen kann, enthält der Harn 12,6 Proz. Hämoglobin. Dies ist nur so zu erklären, daß das Hämoglobin in den Nierenepithelien (in Form feinster Körnchen oder größerer Tropfen) zurückgehalten und dann in beträchtlicher Menge in die Harnkanälchen hinein ausgeschieden wird. Leider fehlen in diesen Versuchen die Harnmengen, so daß dieses Wechselverhältnis von Blutplasma und Harn nicht genauer aufgeklärt werden konnte.

Die Einspritzung selbst beträchtlicher Hämoglobinmengen in die Blutbahn kleinerer Versuchstiere (Kaninchen) ruft nicht in allen Fällen Ausscheidung von Hämoglobin durch die Nieren und Schädigungen der Nierenepithelien hervor, stets wird ein Teil des Hämoglobins in der Leber in Gallenfarbstoff umgewandelt. Daraus wäre zu schließen, daß eine Störung der Funktion der Leberzellen bereits eingetreten sein müsse, wenn es zur Ausscheidung von Hämoglobin durch den Harn kommen soll. Von dem Grade, den die Störung der Lebertätigkeit erreicht hat, wird es abhängen, ob dieses Organ noch imstande ist, das ihm zugeführte Hämoglobin in Bilirubin überzuführen, den Anfall also auf das Fieber und den Blutzerfall zu beschränken, oder ob das unzersetzte Hämoglobin, das im Serum in Lösung gegangen ist, seine Wirkung als Gift entfalten kann.

Die wichtigste Veränderung im Gefolge der verschiedenen Pirosomeninfektionen ist die Anämie. Daß die Wirkung der Pirosomen eine rein mechanische sei, ist schwer verständlich; die Parasiten sind zu klein, um das befallene Blutkörperchen völlig aufzubrauchen; ihre Farbe wird etwas dunkler, ihr Rand leicht gezackt. Auch hier sind offenbar Sekretionsprodukte der Parasiten von hoher Wirksamkeit das eigentlich pathogenetische Moment; denn die Zahl der Blutkörperchen sinkt innerhalb weniger Tage bis zu $^1/_5$ des Normalen herab. Pigment wird in den Parasiten nicht gebildet.

Die Epithelzellen der Leber zeigen alle Stadien der Reizung, von der trüben Schwellung bis zur völligen Degeneration, Verfettung, Zerfall und Auflösung des Kernes. Eine Rückstauung der Galle gibt sich mikroskopisch durch die Bildung von feinen Ausgüssen der Gallengefäßchen kund und verursacht Ikterus. Die Schleimhaut der Gallenblase ist verdickt, mit zähem Schleim bedeckt. Bei längerer Dauer der Krankheit ist die Galle dick, krümelig und wird mit zerkautem Gras verglichen.

Die Nierenepithelien zeigen alle Stadien von der Trübung und Schwellung bis zum vollkommenen Zerfall. Der Harn ist eiweißhaltig, auch wenn kein Hämoglobin durch die Nieren ausgeschieden wird.

Die Schädigung der Gefäßendothelien unter der Einwirkung der Parasiten bzw. ihrer Toxine äußert sich in kleinen oder größeren Blutaustritten, namentlich unter den serösen Ueberzügen der Organe.

Der Blutgehalt der Milz ist beträchtlich erhöht, das Pulpagewebe vermehrt, während die Follikel keine wesentliche Veränderung zu zeigen brauchen.

Die Einwirkung der Pirosomen auf den Darm äußert sich bald in Obstipation, bald in Diarrhöen.

Endlich ist zu erwähnen die Einwirkung auf das Herz, die sich in Beschleunigung des Pulses und in Verkleinerung des Schlagvolumens des Herzens äußert. Todesfälle unter Erscheinungen der Herzinsuffizienz sind z. B. bei der Rinderhämoglobinurie nicht selten.

An den übrigen Organen sind konstante Veränderungen nicht zu beobachten. —

Eine Erscheinung endlich, die nur durch Toxinämie erklärbar ist, ist das Fieber. Bei Rinderpirosomose z. B. tritt es erst ein, wenn die Zahl der Parasiten im strömenden Blute eine gewisse Höhe erreicht hat. Die Körpertemperatur steigt auch bei leichten Fällen ohne Bluthamen im Verlauf von 24—36 Stunden, manchmal staffelförmig an. Daneben besteht bei allen Pirosomosen eine energische Allgemeinreaktion, die sich in Mattigkeit, Freßunlust, Muskelzittern äußert. In tödlichen Fällen steigert sie sich bis zu völligster Erschöpfung.

Levaditi & Nattan-Larrier stellten sich die Aufgabe, nachzuweisen, ob bei Hundepirosomose, ähnlich wie bei der Syphilis, im Blutserum Substanzen sich bilden, welche mit einem stark lipoidhaltigen Antigen (Extrakt aus syphilitischer Fötusleber), die Bordet-Gengousche Komplementbindung geben. In 4 von 13 Fällen trat eine solche Reaktion ein. Die Schlüsse, welche die Autoren daraus ziehen, scheinen dem Verfasser zu sehr verallgemeinert zu sein.

Der klinische Verlauf und die Sektionsbefunde sollen bei den einzelnen Krankheitsformen besprochen werden. —

Wenn der Krankheitsprozeß in Heilung übergeht, so verschwinden, wie bereits erwähnt, die meisten Pirosomenarten nicht etwa vollständig aus dem Körper, sondern sie sind in geringer Anzahl lange Zeit vorhanden und oft nicht mehr mit Hilfe des Mikroskops, sondern nur mehr durch Ueberimpfung von Blut auf empfängliche Tiere nachweisbar. Bei diesen aber können sie schwere Erkrankungen, ja sogar den Tod des Impflings hervorrufen. Die Parasiten haben also an Virulenz nichts eingebüßt. Dies geht auch daraus hervor, daß z. B. bei der Pirosomose der Rinder geringe Störungen des allgemeinen Befindens, wie Ueberanstrengungen, Erschöpfung auf Transporten, interkurrente Erkrankungen, z. B. Maul- und Klauenseuche, ja sogar die Impfung mit Rinderpestserum genügen können, um einen erneuten Ausbruch der Pirosomose hervorzurufen. (Näheres im Kapitel „Immunität“.)

Daß junge Rinder die Infektion mit Pirosoma bigeminum leichter zu überstehen pflegen als erwachsene Tiere, rührt wohl daher, daß die blutbildenden Organe des jugendlichen Organismus eine erhöhte Leistungsfähigkeit besitzen, die ihm gestatten, die durch die Parasiteninvasion gesetzten Verluste energischer und schneller wieder auszugleichen.

Spezieller Teil.

I. Die Hämoglobinurie der Rinder.

Von
Prof. Dr. **Claus Schilling**
in Berlin.

Die charakteristischste Erscheinung dieser fieberhaften Erkrankung besteht in der Ausscheidung von blutig gefärbtem Harn. Sie wird deshalb in Deutschland als „Rotnässe, Weiderot, Maiseuche, Blutharnen der Rinder" bezeichnet. Früher wurde sie meist auf das Fressen giftiger Pflanzen zurückgeführt.

Vorkommen. Die nördlichste Grenze des Verbreitungsgebietes dieser Seuche liegt etwa bei 63° n. Br., in Südamerika reicht sie bis zum 35 Grad s. Br. In Europa herrscht die Hämoglobinurie besonders schwer in den Donauländern, in Deutschland namentlich in der norddeutschen Tiefebene (Kossel, Schütz, Weber & Miessner); auch in Norwegen (Kragerüd) und Finnland (Krogius & v. Hellens), in Frankreich (Mal de Brou), in der Lombardei, in Sardinien und in der römischen Campagna (Ziemann, Loi & Sanfelice, Celli & Santori) kommt sie en- und epizootisch vor. Von großer Wichtigkeit ist die Krankheit in Südafrika (Koch, Theiler), namentlich als Komplikation mit anderen Infektionen. An der Ostküste reicht sie ins deutsche Schutzgebiet Ostafrika (Koch) hinauf; auch in Nordafrika (Algier, Claude & Soulié) ist sie bekannt. Ziemann beschrieb sie für Kamerun, Broden & Rodhain vom Kongo, Bouet von der Elfenbeinküste.

In Nordamerika ist das Texasfieber jetzt weit über den Kontinent verbreitet; in Venezuela fand es Ziemann. Lignières & Knuth haben die „Tristeza" Argentiniens genauer beschrieben.

In Asien bildet Indien das wichtigste Verbreitungsgebiet, Australien wurde offenbar von Amerika aus verseucht (Hunt & Collins, und Tidswell).

In Deutschland wurde das Pirosoma bigeminum zuerst von Jackschath gefunden, später von Kröning, Ziemann, Nevermann, Kossel & Weber und besonders Kossel, Schütz, Weber und Miessner u. a. beobachtet.

Der Parasit. Ueber die Gestalt der im Blut des Rindes vorkommenden Parasiten ist bereits S. 483 das Nötige gesagt. Gewöhnlich finden sich zwei dann deutlich birnförmige Parasiten in einem Blutkörperchen.

In den meisten Fällen beträgt die Zahl der von Parasiten besetzten Blutkörperchen etwa 1 Proz., doch sind Fälle beobachtet worden,

wo bis zu 58 Proz. der Blutkörperchen befallen waren (? Mischinfektionen). Die Zahl der Pirosomen ist insofern von Bedeutung, als die Prognose eine sehr ungünstige wird, wenn die Zahl der infizierten Erythrocyten über 10 Proz. steigt.

Die von KOCH 1897 beschriebenen kleinen Stäbchen- und Ringformen im Blute texasfieberkranker Rinder in Ostafrika sind auf Grund der Untersuchungen von THEILER wahrscheinlich dem Pirosoma mutans zuzurechnen und werden dort beschrieben werden.

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei den von SMITH & KILBORNE beschriebenen „Coccus-like bodies". Sie fanden sich hauptsächlich vor der eigentlichen Frühjahrsepizootie und wiederum bei den milden Herbstformen der Infektion. Im frischen Präparate waren sie nicht zu finden. Es sind kleine runde oder etwas ovale Körnchen, die auf oder am Rande der Blutkörperchen liegen. Nach ROMANOWSKY gefärbt, nehmen sie einen dunkelrotvioletten Farbton an (also dunkler, als sich der Kern der Pirosomen färbt); blaues Protoplasma ist an ihnen nicht zu sehen. Bei der europäischen Pirosomose kommen diese Körperchen nicht vor. Nach der Beschreibung, die die beiden erwähnten Autoren und KNUTH von ihnen geben, ist es sehr wahrscheinlich, daß es sich um Mischinfektionen mit dem von THEILER von den Pirosomen abgetrennten Anaplasma marginale gehandelt hat. Es kann deshalb auf die Beschreibung dieses Parasiten verwiesen werden.

LIGNIÈRES hat eine Anzahl verschiedener Formen beschrieben, die er in defibriniertem Blute bei längerer Aufbewahrung sah. Er beschreibt eine ziemlich komplizierte Sporenbildung und das Auftreten von Geißeln an diesen freien Formen. Wenn er pirosomenhaltiges Blut in hämoglobinhaltiges Serum brachte, konnte er wahrnehmen, daß die endoglobulären Formen sich in kurzer Zeit in runde Parasiten verwandelten. Daß es sich hierbei nicht um Degenerationen handeln könne, schließt er daraus, daß er mit solchen Kulturen nach längerer Zeit noch infizieren konnte. Ich schließe mich der Auffassung von KOSSEL an, daß es sich in der Tat um degenerierende Parasiten gehandelt habe; die Infektiosität des Blutes selbst nach Wochen ist, wie wir weiter unter sehen werden, kein Beweis dafür, daß sich in der Zwischenzeit eine Weiterentwickelung der Parasiten abgespielt habe. Immerhin muß zugegeben werden, daß das Auftreten von Geißelformen von Pir. bigeminum im Blute nach den Befunden von BREINL & HINDLE bei Pirosoma canis nichts Außergewöhnliches bedeuten würde.

Bringt man defibriniertes pirosomenhaltiges Blut in den Eisschrank, so bleibt es länger als 50 Tage infektiös; KOSSEL konnte in solchem Blut keine Entwickelungsform des Parasiten entdecken. Im Blute von Rindern, die geschlachtet, aber nicht entblutet worden waren, konnte KOSSEL noch nach 9 Tagen virulente Parasiten durch Ueberimpfung nachweisen, alle Pirosomen hatten Ringform angenommen. Mit Fleisch entbluteter Rinder dagegen war schon nach 12 Stunden keine Infektion mehr zu erzielen; es bilden sich also offenbar während der Totenstarre des Muskels Stoffe (Fleischmilchsäure?), die die Parasiten rasch abtöten.

Das Pirosoma bigeminum ist für das Rind spezifisch. In Indien kommt es auch bei den Büffeln vor. Mit negativem Erfolg sind von verschiedenen Autoren geimpft worden: Schaf, Pferd, Esel, Schwein, Hund, Katze, Maus, Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Taube und Huhn. Es erscheint deshalb wenig wahrscheinlich, daß wildlebende Tiere, ausgenommen Rinder, als „Reservoir" für das Virus dienen, indem sie gleichfalls für Pirosoma bigeminum empfänglich wären und zu Parasitenträgern würden, an denen sich die Zecken immer wieder infizieren könnten.

Wenn man die Abbildungen, welche SMITH & KILBORNE sowie LIGNIÈRES geben, mit denen von KOSSEL vergleicht, so gewinnt man den Eindruck, daß die erstgenannten Autoren eine größere Art von

Parasiten vor sich hatten, als wir sie in Deutschland kennen. Auch das südafrikanische Pirosoma bigeminum erscheint größer als das bei uns einheimische. Deshalb hat LÜHE die in Europa und Nordafrika einheimische Art als Babesia bovis von den amerikanischen, australischen und südafrikanischen Babesia bigemina getrennt. Doch ist hierbei zu berücksichtigen, daß meines Wissens nur Trockenpräparate bzw. Zeichnungen miteinander verglichen wurden, und in solchen Präparaten sind Schrumpfungen der Erythrocyten und wohl auch der Parasiten keine Seltenheit.

Schwerer wiegt die Beobachtung von LIGNIÈRES, daß Rinder, welche in Frankreich gegen die dort einheimische Pirosomose immunisiert waren, sich, nach Argentinien importiert, dort als nicht immun erwiesen. Ebenso hat THEILER beobachtet, daß Rinder, die in England vorbehandelt worden waren, in Südafrika erkrankten, während Rinder, die aus Texas, Madagaskar und Queensland nach Südafrika eingeführt wurden, dort verschont blieben. In diesen Ländern kommt also offenbar die gleiche Form der Hämoglobinurie vor. Sehr beachtenswert ist in dieser Hinsicht eine mündliche Mitteilung von GRAFFUNDER in Landsberg a. Warte, der beobachtet hat, daß Rinder auf einer schwer durchseuchten Weide erkrankten und genasen; als sie aber wenige Kilometer weit nach einem benachbarten Gute gebracht wurden, erkrankten sie dort neuerdings an Weiderot. Diese Beobachtung legt den Gedanken nahe, daß es auch bei Pirosoma bigeminum sich ähnlich verhalte, wie bei den Infektionen z. B. mit Trypanosoma brucei. Auch bei diesen Blutparasiten kann man innerhalb geringer Distanzen verschieden virulenten Stämmen des Parasiten begegnen. Die Pirosomose von Madagaskar, Texas und Queensland ist nach THEILER mit der südafrikanischen identisch; von den aus diesen Ländern nach dem Kriege nach Südafrika eingeführten Rindern sind nur ganz wenige dort an „Redwater" erkrankt.

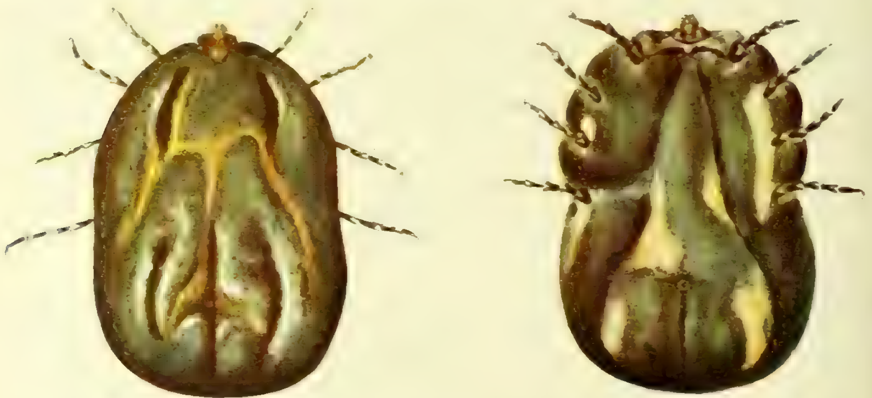


Fig. 21. Boophilus annulatus ♀ (Ober- und Unterseite, ca. 4mal vergr.)

Die Ueberträger. In Nordamerika wird das Pirosoma bigeminum durch Boophilus annulatus übertragen, außerdem nach MORGAN auch durch Ixodes ricinus. Für Südamerika, Cuba, Portorico, für die Philippinen und Australien ist Boophilus australis als Ueberträger festgestellt, doch wird diese Zeckenart ebenso wie

argentinus von Dönitz als eine Varietät von Boophilus annulatus bezeichnet. In Südafrika spielen Boophilus decoloratus und Rhipicephalus appendiculatus die Rolle des Ueberträgers, in Europa Ixodes ricinus.



Fig. 22. Boophilus annulatus, Larve (ca. 25mal vergr.).



Fig. 23. Boophilus annulatus ♂, Unterseite (ca. 10mal vergr.).

Boophilus annulatus kommt auf Rindern, Pferden und Schafen, sogar auf Hunden und auf wild lebenden Wiederkäuern vor, sein Verbreitungsgebiet umgreift sämtliche Erdteile. In Europa kommt er nur in den wärmeren Gebieten in Italien, in Sardinien, Südfrankreich und Rumänien, Spanien und Portugal vor. Sein Vorkommen in Afrika wird aus Aegypten, Algier, Marokko, Deutsch-Ostafrika und Südafrika berichtet. Das amerikanische Verbreitungsgebiet erstreckt sich von den Südstaaten Nordamerikas bis nach Argentinien. In Asien wurde er in Transkaukasien, in Sumatra und in Singapore gefunden. In Australien ist er weit verbreitet.

Diese Zecke wird von Dönitz folgendermaßen charakterisiert: Hypostom mit 4 Längsreihen von Zähnen; erstes Palpenglied am Innenrand unterseits ohne Borste, Männchen mit bandförmigen, hinten abgestutzten Analplatten.

Im Sommer legt die weibliche Zecke nach Gray schon nach 3 Tagen die ersten Eier, im Dezember erst nach ca. 50 Tagen, im Juli dauert die Eiablage 8—12 Tage, im Winter bis zu 150 Tagen; ebenso beträgt die Zeit bis zum Auskriechen der ersten Larven im Sommer 22 Tage, im Winter bis 170 Tage. Im Sommer sind bis zu 98 Proz. sämtlicher Eier entwickelungsfähig, im Winter kommt oft überhaupt keine Larve heraus. Die größte Zahl der Eier eines Geleges betrug 3683 Stück! Das Larvenstadium dauert 8—9 Tage, das Nymphenstadium 10—15 Tage, nach 4—13 Tagen fallen dann die vollgesogenen Zecken ab. Demnach dauert die ganze „parasitische" Periode 22—37 Tage. Nach Fuller können im Kaplande in einem Jahre 5 Generationen von Zecken reif werden.

Rhipicephalus appendiculatus kommt nur in Süd- und Mittelafrika vor, und findet sich vorwiegend auf Rindern und Pferden, aber auch auf allen Haustieren und auf wilden Antilopen. — Zum Vollsaugen braucht das Weibchen 4—7 Tage. 6 Tage später beginnt es am Boden seine Eier zu legen. In der heißen Jahreszeit brauchen die Eier zu ihrer Entwickelung 4 Wochen, im Winter mehrere Monate. Die Larven fallen nach 3—8 Tagen schon wieder ab; zur 1. Häutung brauchen sie etwa 3 Wochen. — Das Nymphenstadium dauert immer mehrere Wochen. Ohne Futter leben die Zecken $6^1/_2$—$9^1/_2$ Monate.

Rhipicephalus evertsi, die „rotbeinige" Zecke, ist vom Kapland bis nach Aegypten sehr verbreitet. Sie ist leicht erkenntlich an den roten Beinen und den kleinen halbkugeligen Augen. Sie kommt auf allen Haustieren vor, ist auch auf der Giraffe und auf Antilopen gefunden worden. Sie macht Larven- und Nymphenstadium auf demselben Tiere durch, fällt nach 13—20 Tagen ab und sucht dann einen zweiten Wirt auf. THEILER hat experimentell nachgewiesen, daß Rhip. evertsi-Nymphen, die als Larven an ein infiziertes Rind angesetzt worden waren, als Imagines dann das Texasfieber übertrugen. Außerdem geht die Infektion auch durch das Ei hindurch (THEILER).

Boophilus decoloratus, die gemeine „blaue Zecke", blue tick, kommt nur in der südlichen Hälfte Afrikas vor. Auch diese Art verläßt als Larve und Nymphe den Wirt nicht. Die Zeit vom Hinaufklettern der Larve auf ein Rind bis zum Abfallen des vollgesogenen Geschlechtstieres beträgt etwa 3—4 Wochen; bis zur Eiablage mindestens 6 Tage; bis zum Auskriechen der Larven im Sommer 3—6 Wochen, im Winter dagegen viel länger. DÖNITZ beschreibt die Charakteristika von B. decoloratus wie folgt: Hypostom mit 3 Längsreihen von Zähnen; erstes Palpenglied mit einem Fortsatz, der eine Borste trägt. Analplatten der ♂ am Hinterrande lang zugespitzt.

Nach NUTTALL kommt noch Rhipicephalus capensis, nach STOCKMAN auch Haemaphysalis punctata als Ueberträger in Betracht.

In ganz Europa ist Ixodes ricinus (reduvius) zu finden. Er ist dem Boophilus ann. sehr ähnlich (s. Abb. S. 492). Aus den Vereinigten Staaten liegen Nachrichten über sein Vorkommen aus Baltimore, Karolina, Florida, Kalifornien, Texas und Kansas vor. Diese Zecke lebt nicht ausschließlich auf Rindern, sondern sie ist gefunden worden auf Rehen, Hirschen, Pferden, Hunden (daher die Synonyma caninus oder cynorrhaestes), Hasen, wilden Kaninchen, Wieseln, Füchsen, Katzen, Igeln, Maulwürfen, Fledermäusen, Vögeln und Eidechsen. Die Larven findet man an kleineren, die Nymphen und Imagines an größeren Tieren.

Ixodes ricinus verläßt jedesmal zur Häutung seinen Wirt. Wenn also eine Larve das Infektionsmaterial aufgenommen hat, so kann sie als Nymphe oder als Geschlechtstier die Krankheit hervorrufen. Außerdem aber passiert auch der Erreger das Ei.

Die Zecken vermögen in allen 3 Stadien zu überwintern. Schon im April findet man auf unseren Weiden lustig bewegliche Zecken. Durch ungünstige Witterungsverhältnisse können die Metamorphosen beträchtlich in die Länge gezogen werden. Die Entwickelung vom Ei bis zum Abfallen des infizierten Weibchens dauert bei Ixodes ricinus mindestens 20 Wochen, also einen ganzen Sommer hindurch, so daß jedes Jahr nur eine Brut aufkommt. Während des Winters setzt die Entwickelung einfach aus.

STOCKMANN vermutet, daß in England auch Haemaphysalis punctata als Ueberträger in Betracht kommen könne.

Von den zahlreichen Uebertragungsversuchen von SMITH und KILBORNE, von KOSSEL und seinen Mitarbeitern und von THEILER seien hier nur die wichtigsten erwähnt.

1. Von kranken Tieren wurden vollgesogene Weibchen abgesammelt, in Terrarien gebracht, die aus den Eiern kriechenden Larven wurden gesunden Rindern angesetzt, die danach erkrankten. Bei Boophilus annulatus, Ixodes ricinus geht der Parasit auf das Ei über.

2. Boophilus annulatus in allen Stadien wurden von kranken Tieren abgesammelt und auf Weiden ausgesät, auf denen bisher noch keine Erkrankungsfälle vorgekommen waren. Als frische, nicht immune Tiere auf solche Weiden gebracht wurden, erkrankten sie.

3. Infizierte Rinder, die mit Boophilus annulatus besetzt waren, wurden auf zeckenfreie Weiden gebracht und zusammen mit ihnen empfängliche Rinder dort geweidet. Nach 6 Wochen kamen bei den letztgenannten die ersten Fälle von Texasfieber zur Beobachtung.

4. Von infizierten Rindern wurden mit großer Sorgfalt alle Zecken abgesammelt. Dann wurden sie mit gesunden Rindern zusammen auf zeckenfreie Weiden gebracht. Niemals trat bei diesen eine Erkrankung auf.

Kossel konnte zeigen, daß Larven, die von infizierten Weibchen abstammten und den ganzen Winter im Freien verbracht hatten, zu Beginn der warmen Jahreszeit noch infektiös waren.

Wichtig ist ferner die Beobachtung Kossels, daß die Larven nach dem Hervorkriechen aus dem Ei etwa 21 Tage brauchen, um infektiös zu werden. Vor dieser Zeit sogen sie zwar, infizierten aber nicht.

Boophilus decoloratus vermag das Texasfieber auch dann noch zu übertragen, wenn er als Larve bzw. Nymphe Blut von einer anderen Tierart, z. B. vom Pferde gesogen hat (Theiler). Das Blut vom Pferde stört also die Entwickelung der Pirosomen in der Zecke nicht.

Seuchenlehre. Das Texasfieber war in den Südstaaten Nordamerikas schon sehr lange bekannt, aber wenig gefürchtet, denn die Tiere erkrankten hauptsächlich im ersten Lebensjahre, überstanden das akute Stadium leicht und blieben später von der Krankheit dauernd verschont. Nach Beendigung des Bürgerkrieges wurden Rinder in größerer Zahl vom Süden her in die Nordstaaten eingeführt. Während diese sich nun auf den neuen Weiden gut hielten, traten in immer wachsender Zahl Fälle von Blutharnen unter den im Norden heimischen Tieren auf. 1905 schätzt Willoughby die Verluste in Georgia auf 5—6 Proz. des gesamten Viehbestandes. Noch 1908 nimmt Lewis den jährlichen Verlust eines Staates, Oklahoma, mit $^{3}/_{4}$—1 Million Dollar pro Jahr an. Die Krankheit breitete sich bis zum Michigansee aus.

In Deutschland, in Gegenden, wo das Vieh vorwiegend im Stall gehalten wird, wie z. B. in Sachsen oder Thüringen, findet sich die Krankheit so gut wie ausschließlich bei Rindern, die auf sumpfige oder im Walde gelegene Weiden getrieben werden müssen, also z. B. bei den Förstern. Viel häufiger ist dagegen die Krankheit in der norddeutschen Tiefebene, besonders in Preußen und Oldenburg. Auch im übrigen Europa bevorzugt sie wasserreiche Tiefländer, z. B. Rumänien und die Lombardei. In Rumänien z. B. sollen bis zu 50000 Rinder pro Jahr eingegangen sein. Im Schwarzwald, wo nur Ochsen und Bullen auf die Weide getrieben zu werden pflegen, wurde die Beobachtung gemacht, daß diese, nicht aber die Stallkühe befallen wurden. Diese Tatsachen sind leicht daraus zu erklären, daß die Uebertragung ausschließlich durch die Zecken erfolgt. Gelegentliche Stallinfektionen sind offenbar so zu erklären, daß mit dem Futter oder der Streu, die von mit Zecken verseuchten Wiesen genommen wurden, infizierte Zecken in die Ställe eingeschleppt worden sind.

Manchmal sind es innerhalb einer Gemeinde nur einzelne Weiden, auf denen die Seuche zum Ausbruch kommt; dann sind es regelmäßig solche, die im Walde oder am Waldrand und an sumpfigen Stellen liegen. Die Zecken bedürfen, wie erwähnt, zu ihrer Entwickelung einer gewissen Menge von Feuchtigkeit.

Wenn die Krankheit plötzlich auf Weiden auftritt, wo sie bisher nicht vorkam, so müssen entweder die auf der Weide schon vorher vorhandenen Zecken durch ein neu eingeführtes, infiziertes Tier den Krankheitsstoff aufgenommen haben (es sei daran erinnert, wie lange Rinder das Pirosoma bigeminum beherbergen können, ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen zu zeigen) oder es mag eine infizierte Zeckengeneration eingeschleppt worden sein.

Der Name Maiseuche rührt daher, daß die ersten Erkrankungsfälle bei uns schon recht früh im Frühjahr und dann in großer Zahl auftreten können. In schweren Seuchenjahren folgt auf die erste Periode im Mai eine zweite mit mehr verzettelten Fällen, vom Juli an beginnend. Bei jähen Witterungsumschlägen pflegen neue Fälle aufzutreten.

Einheimische Tiere erkranken seltener und leichter als eingeführte Tiere. Die erstgenannten haben bereits als junge Tiere die Krankheit überstanden, die so erworbene Immunität wird durch ständige Superinfektion durch den Stich infizierter Zecken auf ihrer Höhe erhalten; doch kommen auch bei solchen Tieren infolge von äußeren Einflüssen (schlechtes Wetter, interkurrente Krankheiten u. ä.) Rückfälle vor.

Alle Lebensalter können erkranken. Aeltere Tiere und namentlich solche der ärmeren Leute, welche die Tiere im Winter schlecht füttern, sind besonders empfänglich. Im allgemeinen nimmt man an, daß Kälber die Krankheit leichter durchmachen, als ältere Tiere. Knuth berichtet jedoch aus Uruguay, daß die Sterblichkeit unter den Kälbern an Pirosomose (allein ?) eine ziemlich hohe sei. Er konnte durch Ernährung der Kälber mit Milch, die von texasfieberdurchseuchten Kühen stammte, keine Immunität erzeugen. Knuth weist zum Vergleich auf die schwere Sterblichkeit der Negerkinder infolge von Malaria hin.

Hochgezüchtete Tiere sind empfänglicher als die Landschläge. Knuth berichtet, daß das einheimische Vieh in Argentinien (Criollos) viel weniger unter der Krankheit leide als die Mestizos (Kreuzungen zwischen einheimischem und aus Europa eingeführtem Vieh).

Klinische Erscheinungen. Bei auf der Weide entstandenen Fällen dauert die Inkubationszeit etwa 14 Tage, nach Theiler 17—18 Tage, bei Experimenten mit Zecken 8—30 Tage. Die ersten Erscheinungen treten öfters im Anschluß an Wetterumschläge, an Strapazen auf Transporten, u. ä. ein.

Ueber den Fieberverlauf gibt die Kurve Auskunft. Die Tiere machen sofort einen matten Eindruck, fressen nicht mehr, käuen nicht wieder, stehen mit gesenktem Kopfe da und magern rasch ab. Der zuerst angehaltene Kot wird diarrhoisch und enthält manchmal Schleimfetzen, die mit Blut gemengt sein können. Der Gang der Tiere ist schwerfällig, schließlich liegen sie, den Kopf an die Seite angepreßt, schweratmend da. Sie drängen schon am zweiten Tag häufig zum Harnen, entleeren aber nur wenig Urin, der oft in wenigen Stunden erst eine rötliche, dann tiefbraunrote bis schwarzbraune Färbung annimmt, also wie Porter aussieht. Der Harn schäumt stark, der Schaum ist gelblich bis braun. Die Schleimhäute zeigen zunehmende Blässe, die Augen tränen, häufig beobachtet man Muskelzittern.

Die Herztätigkeit ist lebhaft beschleunigt, der Puls geht auf 120 Schläge pro Minute hinauf, ist klein und spitz. Die Atmung ist oberflächlich und beschleunigt, auf der Höhe der Krankheit keuchend. Die Milch nimmt manchmal einen etwas rötlichen Farbenton an und schmeckt dann bitter; ihre Menge ist stets beträchtlich herabgesetzt. Am zweiten oder dritten Tage kann man im Harn Eiweiß nachweisen. Während der Hämoglobinurie kann der Eiweißgehalt so hoch steigen, daß der ganze Harn beim Kochen zu einer dunkelbraunen gelatinösen Masse gerinnt. Sein spezifisches Gewicht ist dementsprechend erhöht; mikroskopisch sind darin hyaline und gekörnte Zylinder nachzuweisen, rote Blutkörperchen dagegen sind selten. Die Nierengegend ist druckempfindlich, die Lymphdrüsen in den Kniebeugen öfters etwas geschwellt.

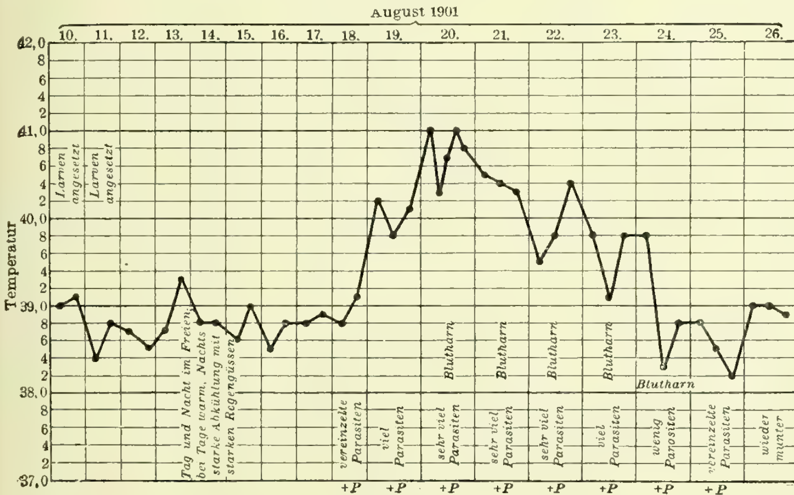


Fig. 24.

Einige Zeit nach dem Auftreten der Hämoglobinurie nehmen die blassen, leicht livide gefärbten Schleimhäute der Bulbi, des Maules usw. einen leicht gelblichen, ikterischen Farbenton an, der bei längerer Dauer der Blutzersetzung an Stärke zunimmt und erst spät in der Rekonvaleszenz verschwindet.

Die Parasiten treten im peripheren Blute ganz vereinzelt schon vor Beginn des Fiebers auf und vermehren sich innerhalb 2 × 24 Stunden sehr schnell. Die Zahl der roten Blutkörperchen kann rapide sinken, z. B. in einem Fall von Kossel, von 7,8 Millionen auf 1,25 Millionen innerhalb 6 Tagen. Mit zunehmender Anämie treten im Blute Makrocyten (bis zu 9 μ Durchmesser) und starke basophile Körnung der roten Blutkörperchen auf. Diese überdauert das Fieber noch um etwa 8 Tage. Nach Ablauf des Fiebers pflegt man auch Normoblasten zu finden und kann an ihnen alle Stadien der Zerklüftung und allmählichen Lösung des Kernes beobachten. In ungünstigen Fällen stellen sich die Zeichen höchster Erschöpfung ein, Haut und Ohren fühlen sich kalt an, und unter den Zeichen äußerster Ermattung tritt nach 3—5-tägiger Krankheit der Tod ein. Unter langsamem Sinken der Temperatur wird der Puls schließlich

unfühlbar. In anderen Fällen verenden die Tiere ganz plötzlich infolge akuter Herzinsuffizienz.

Eine weitere Todesursache kann Milzruptur sein, wie sie WITT in Schleswig-Holstein häufig beobachtet. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle aber sinkt nach 3—5 Fiebertagen die Temperatur staffelförmig zur Norm und unter diese ab, der Harn wird heller, der Eiweißgehalt verschwindet, aber auch noch in den ersten Tagen der Rekonvaleszenz kommen Fälle von akutem Herztod vor, wenn die gesamten inneren Organe, namentlich das Herz, in ihren Funktionen bereits zu schwer geschädigt sind. Es dauert gewöhnlich mehrere Wochen, bis die Tiere wieder voll leistungsfähig sind und den alten Milchertrag liefern.

Nicht immer verläuft die Krankheit so schwer; namentlich bei jungen Tieren hält sich das Fieber nur 2—3 Tage auf mäßiger Höhe, die Allgemeinerscheinungen sind gering, der Harn enthält nur etwas Eiweiß, manchmal fehlt auch dieses. Die Atmung ist leicht beschleunigt, der Puls etwas frequenter. Die Blässe der Schleimhäute ist gering, sie nehmen einen leicht ikterischen Farbenton an. Die Erscheinungen können so geringgradig sein, daß sie nur von aufmerksamen Beobachtern überhaupt bemerkt werden.

Die Mortalität schwankt in den einzelnen Epizootien zwischen 5 und 60 Proz., kann aber nach SMITH bis zu 90 Proz. betragen. Sehr kaltes oder sehr heißes Wetter wirkt ungünstig auf den Verlauf ein.

Die Krankheit kann, wie erwähnt, auch durch Ueberimpfung von Blut erzeugt werden. Es genügt, wenn das Virus in eröffnete Lymphbahnen, also z. B. von Skarifikationen aus eingebracht wird. Vom Darme aus ist eine Infektion bisher nicht gelungen. Die Inkubationszeit beträgt je nach der Art der Impfung und der Menge des Impfmaterials 3—9 Tage. Die intravenöse und intraperitoneale Impfung führt am schnellsten zur Erkrankung. Die Erscheinungen entsprechen ganz und gar der natürlichen Infektion. KOSSEL sah bei 15 intravenös geimpften Rindern nur einmal Hämoglobinurie, bei 17 intraperitoneal geimpften dagegen 10mal Blutharnen, das bis zu 5 Tagen dauerte und ein Tier tötete. Von 4 subkutan geimpften Rindern wurde nur eines schwerkrank. Die Virulenz der Parasiten durch wiederholte Passagen zu steigern, ist KOSSEL nicht gelungen. Impft man alte Rinder mit Blut von gesalzenen Rindern, d. h. solchen, die die Krankheit überstanden haben, so ist das Resultat sehr verschieden. Die Inkubationszeit wird auf 8—14 Tage verlängert, es kommen einerseits schwere Fälle vor, manchmal aber ist die Krankheit so leicht, daß nur der positive Parasitenbefund überhaupt zeigt, daß die Impfung angegangen ist. Nimmt man zu solchen Impfungen junge Tiere, so treten stürmische Erscheinungen überhaupt nicht auf.

SMITH & KILBORNE geben an, daß 25—30 Tage nach der ersten Reaktion eine zweite folgen kann, die unter ganz ähnlichen Erscheinungen, manchmal sogar mit Hämoglobinurie verläuft, aber einen mehr chronischen Charakter aufweist. Dabei sind die Birnformen nur sehr selten zu sehen, dagegen die „Coccus-like-bodies" oft in beträchtlicher Zahl. Solche Fälle sind nach THEILER wahrscheinlich auf Mischinfektionen mit Anaplasma marginale zurückzuführen, denn in Deutschland sind diese Spätreaktionen niemals beobachtet

worden, ebenso wenig aber auch die kokkenähnlichen Formen von Smith.

Die labile Infektion kann nach Ueberstehen des akuten Stadiums viele Jahre dauern (nach Schröder 12 Jahre!); die Parasiten bleiben vollvirulent. In England soll allerdings nach Stockman die labile Infektion schon nach 2—5 Monaten erlöschen.

Pathologische Anatomie. Wenn die Krankheit mehrere Tage gedauert hat, so ist der Kadaver stark abgemagert, das subkutane Bindegewebe ödematös durchtränkt und ikterisch gefärbt. Körpermuskeln trüb-graurot. In den Körperhöhlen geringe Mengen von Transsudat. Schleimhaut des Labmagens und Duodenums etwas geschwellt und gerötet, manchmal von kleinsten Blutaustritten durchsetzt. Die Vergrößerung der Milz ist nicht in allen Fällen gleich hochgradig, das Organ kann aber bis zu 2,5 kg wiegen. Dementsprechend sind die Ränder abgerundet, die Kapsel gespannt, unter dieser sieht man kleine Blutaustritte. Die Schnittfläche ist dunkelbraunrot bis schwarzblau, hat aber nicht die eigentümlich schwarzrote Färbung wie bei Milzbrand. Das Organ ist blutreich, weich, zerfließend, die Pulpa hyperplastisch und überquellend. Die Follikel werden bald als klein, bald als vergrößert geschildert. Das Knochenmark ist in wechselnder Ausdehnung graurot gefärbt, blutreich und quillt über die Schnittfläche vor. Die Zahl der Normoblasten ist vermehrt, man sieht viele große kernhaltige Erythrocyten. Die Leber ist gleichfalls vergrößert, die Ränder sind abgerundet, das Organ derb; die Schnittfläche braungelb oder graugelb gesprenkelt, fleckig, das Parenchym ist getrübt, die Zeichnung undeutlich; in den Zellen trübe Schwellung, das Zentrum der Läppchen durch reichlichen Gallenfarbstoff gefärbt. Im abgestrichenen Gewebssaft findet man Y-förmige, kleine Ausgüsse der Gallenkapillaren. Die Galle ist dickflüssig, mit grünlichen Krümeln untermengt, so daß sie mit gekautem Gras verglichen wurde. Die Wandung der Gallenblase ist ebenfalls geschwellt und mit zähem Schleim überzogen. Manchmal findet man darin punktförmige Blutungen.

Die Nieren sind geschwellt, die Kapsel leicht abziehbar. Die Oberfläche ist schmutzig dunkelbraun, die Konsistenz weich. Die Rinde ist verbreitert und quillt etwas vor, sie hat einen trüb graurroten bis schwarzroten Farbenton und ist mit braunen Streifen radiär durchsetzt. Auch das Mark ist dunkelbraun verfärbt. Die Epithelien der geraden und gewundenen Harnkanälchen sind geschwellt, von dichten farblosen Körnchen erfüllt, enthalten aber außerdem häufig gelbrötliche Körnchen oder Tröpfchen. Da, wo die Epithelien zerstört sind, findet man im Inhalt der Kanälchen einen von solchen rötlichen Einschlüssen durchsetzten Detritus. Viele Kanälchen sind ausgedehnt, so daß ihr Epithel abgeflacht ist. Die Kapillaren sind strotzend gefüllt.

In den Lungen treten die Zeichen der Anämie hervor. Die Muskulatur des Herzens ist trocken, trübe, von graubraunroter Farbe. Unter dem Endocard und Epicard finden sich häufig kleine Blutungen. Mit dem Mikroskop kann man in den Muskelfasern feinste Trübung und in längerdauernden Fällen beginnende fettige Degeneration nachweisen.

Diagnose. Die Diagnose muß sich natürlich in erster Linie auf die mikroskopische Untersuchung des Blutes stützen; versagt diese, so kann die Ueberimpfung von Blut auf ein empfängliches Rind herange-

zogen werden. Das Hämoglobin ist im Harn auch in hohen Verdünnungen spektroskopisch nachweisbar. Tritt rotgefärbter Urin auf, so kann das Mikroskop entscheiden, ob es sich eventuell um Hämaturie handelt, wie sie bei gewissen Vergiftungen, bei Milzbrand (Bacillennachweis im Blut) und bei hämorrhagischer Septikämie vorkommt.

Behandlung. Die Behandlung hat mit der Entfernung der Tiere von den infizierten Weiden zu beginnen, da nachträgliche Infektionen die Schwere der Erkrankung nur steigern können. Man wird also die Tiere im Stall halten, ihnen gutes Trockenfutter, Kartoffeln, Rüben anbieten. Auch wird man die Zecken entweder absammeln oder durch Waschungen mit Kreolinlösung abtöten.

Von Nuttall & Stockman ist das Trypanblau versucht worden. Es kann in 1,5-proz. Lösung in Mengen bis zu 200 ccm intravenös gespritzt werden. Dann verschwinden die Parasiten rasch aus dem Blute, kehren aber nach 5—18 Tagen wieder.

Stockman hat bei dieser Behandlung von 5 Kühen keine verloren, während von 4 Kontrollen eine an Hämoglobinurie verendete.

Auch Dodd berichtet nicht ungünstig über die Einwirkung von Trypanblau. Er empfiehlt, so früh als möglich zu behandeln, da das Medikament ja nur die Pirosomen abtötet, nicht aber die einmal vorhandenen Veränderungen in den Organen.

Das von Evers hergestellte Damholid ist ein Hämoglobinpräparat. Es wird in 10-proz. Lösung 100—250 ccm intravenös eingespritzt, außerdem sollen noch 1000 ccm einer 20-proz. Lösung subkutan eingespritzt werden.

Von jeher werden Abführmittel (Glaubersalz) als nützlich empfohlen. Zur Hebung der Herztätigkeit wird man die verschiedenen Analeptika verwenden. Zweckmäßig dürften auch ausgiebige intravenöse Injektionen von erwärmter Kochsalzlösung (0,85 Proz.) sein. Die Nachbehandlung hat in kräftiger Ernährung und in der Darreichung von Eisenpräparaten zu bestehen.

Prophylaxe. Aus dem über die Uebertragung Gesagten ergibt sich, daß die erste Aufgabe der Prophylaxe ist, infizierte Zecken von gesunden Rindern fernzuhalten. Man wird also notorisch infizierte Weiden sperren, auch kein Futter oder Streu von solchen Plätzen benutzen.

Beachtenswert ist die Erfahrung Ruggeris, daß ausgewachsenes Schweizer Vieh, in die römische Campagna eingeführt, dort schwer unter der Pirosomose litt; als er aber junge Tiere von 6—7 Monaten einführte, hielten sich diese sehr gut, obwohl sie sofort auf die Weide gebracht würden.

Man wird es möglichst vermeiden, Vieh aus notorischen Seuchengebieten in seuchefreie Distrikte einzuführen. Ist diese Vorsicht aber nicht durchführbar, so wird man feststellen müssen, ob hier Zeckenarten existieren, die das Texasfieber zu übertragen vermögen. Ist das der Fall, so wird man mit einem Ausbruch der Seuche unter dem einheimischen Vieh nach wenigen Wochen rechnen müssen. Andernfalls aber ist es notwendig, die zu importierenden Rinder von den ihnen anhaftenden Zecken zu befreien. Zu diesem Zweck hat man z. B. an den Grenzstationen der Nordstaaten Nordamerikas Bäder für die Rinder eingerichtet, in denen das Tier völlig unterzutauchen gezwungen ist. Als Zusatzflüssigkeiten für solche Bäder sind eine ganze

Reihe empfohlen worden, z. B. Extra Dynamooil mit Schwefel; andere enthalten als wichtigste Bestandteile Arsenik und Teer oder ein Oel, in Wasser suspendiert. Zahlreiche Zecken werden durch solche Bäder vernichtet; doch entgehen solche, die z. B. tief in den Ohren sitzen, dem Einfluß des Bades. Auch können die Tiere sich durch Ablecken der arsenhaltigen Flüssigkeit schaden. Aehnliche Wirkung hat auch das Besprühen der Rinder mit Wasser, dem 0,2 Proz. Arsenik und 0,2 Proz. Holzteer zugesetzt wurde: Die Zecken werden zum Teil durch den Arsenik direkt getötet, zum Teil verstopft der Zusatz von Oel, Teer u. ä. die Stigmen und die Tiere ersticken. Die Rinder muß man vor dem Bade tränken und darnach einige Tage ruhig stehen lassen.

In kleinen Beständen wird auch das wiederholte Absuchen der Zecken, die dann verbrannt werden müssen, eine Verminderung des Ungeziefers erzielen.

Eine in Südafrika und Nordamerika erprobte Methode, um die Zecken (Boophilus decoloratus) in einem Distrikt mindestens zu reduzieren, beruht darauf, daß die Larven, wenn sie keine Nahrung finden, höchstens 8 Monate leben. Es werden also gewisse Weiden 1 Jahr lang nicht bestockt und dadurch zeckenfrei gemacht; dann wird das mit Zecken behaftete Vieh darauf gebracht. Innerhalb 4 Wochen sind alle Boophilus abgefallen, und die am Boden abgelegten Eier sind noch nicht ausgekrochen. Nun wird das Vieh wieder von der Weide entfernt und diese erst wieder nach mehr als 8 Monaten bestockt.

Ueber Immunisierungsmethoden siehe unter Immunität.

---

2. Die Pirosomose der Hunde.

Von

Prof. Dr. **Claus Schilling.**

Das P i r o s o m a c a n i s ist zuerst 1895 von den Mailänder Forschern Piana und Galli-Valerio gesehen und beschrieben worden. Sie reihten es neben das P i r o s o m a b i g e m i n u m, das von Smith und Kilborne 1889 beschrieben worden war, ein, als dessen Varietät sie es betrachteten. Wegen seiner Spezifität für Hunde und der Art der Uebertragung durch bestimmte Zeckenarten muß es als eigene Art abgetrennt und als P i r o s o m a c a n i s bezeichnet werden. 1898 fand es Koch in Ostafrika, dann Hutcheon & Robertson in Südafrika, wo die Krankheit als „malignant jaundice“ oder „biliary fever of dogs“ bezeichnet wird. Auch in Frankreich kommt es spontan vor (Almy, Leblanc, Marchoux, Nocard) und trägt den Namen „fièvre bilieuse“ oder „jaunesse maligne des chiens“. Aus Ungarn wird ein Fall von Wetzl beschrieben.

Das Verbreitungsgebiet der Krankheit scheint sich nicht weiter als etwa bis zum 46° n. Br. (Südfrankreich) zu erstrecken. In Afrika reicht es bis zum Kap der guten Hoffnung; in Indien und China ist die Krankheit offenbar weit verbreitet.

Um eine „südafrikanische“ von der „europäischen“ Pirosomose der Hunde abzutrennen, genügen die von Nuttall angeführten Gründe nicht.

In Deutschland scheint die Pirosomose nicht vorzukommen; es wird zwar eine „bösartige Gelbsucht der Hunde“ beschrieben und Holterbach schließt aus der Aehnlichkeit des klinischen Bildes, daß viele Fälle von Hundestaupe als Pirosomose aufzufassen seien; den allein gültigen Beweis durch Nachweis der Parasiten hat er aber nicht erbracht.

Der Parasit fügt sich in morphologischer Beziehung der auf S. 483 gegebenen Beschreibung völlig ein (Fig. 1—8). Die runden Formen sind lebhafter beweglich als das Pirosoma bigeminum, senden nach allen Seiten feine Pseudopodien aus und ziehen diese wieder ein. Die Birnformen dagegen rotieren und gleiten im Blutkörperchen hin und her. Setzt man zum Blut eine mit Methylenblau schwach gefärbte Kochsalzlösung zu, so treten die Parasiten und ihre Bewegungen deutlich hervor. Die Pseudopodien können so fein sein, daß sie „gewellte oder zusammengerollte Geißeln vortäuschen“ (Nocard). Viele Parasiten treten in das Blutplasma aus; Kinoshita unterschied dann Pirosomen, die ein dunkel granuliertes Protoplasma und einen deutlichen Kernfleck aufwiesen. Die Parasiten erreichen bis zu 7 μ Größe, die größten findet man zur Zeit der Fieberhöhe, in der anschließenden Latenzperiode dagegen sind nur kleine Parasiten zu finden.

In gefärbten Präparaten (Romanowskyfärbung) finden wir das typische Pirosoma. Kinoshita beschreibt stäbchen-, punkt-, halbring- und ringförmige Kerne.

Die Zahl der im zirkulierenden Blute vorhandenen Pirosomen wechselt je nach dem Stadium der Krankheit. Am 3. oder 4. Tage kann man in jedem 10. Blutkörperchen einen oder mehrere Parasiten finden.

In einem von F. K. Kleine hergestellten Präparate aus der Lunge eines pirosomakranken Hundes fanden sich eigentümliche Gebilde: Es handelte sich um runde, nach Romanowsky blau gefärbte Körper, etwas kleiner als ein rotes Blutkörperchen. In diesen lag ein tiefrotes Chromatinkorn und in ihm eingeschlossen ein sehr dunkel gefärbtes Körnchen. Während das Protoplasma dieser Gebilde einen tief dunkelblauen Farbton angenommen hatte, zeichnete sich eine zweite Form durch ein helles, zart blau gefärbtes Plasma aus. In ihm lag eine wechselnde Zahl von annähernd gleich großen Chromatinkörnern (zwei bis sechs); an solchen Gebilden konnte man eine beginnende Zerschnürung wahrnehmen. Die Deutung als multiple Teilungsformen liegt sehr nahe. Leider konnte diese Beobachtung durch Kleine nicht weiter verfolgt werden.

Christophers beschreibt eine einfache Zweiteilung durch Zerschnürung. Diese ist nach meiner Erfahrung auch die Regel.

Galli-Valerio spricht von einer Vermehrung der Parasiten durch Sporulation und von Geißelformen, beschreibt sie aber nicht näher. Ebenso unklar sind seine Andeutungen über „Flagella“ (Mikrogameten, die er am Rande einiger im Plasma frei liegender Parasiten gefunden). Er zieht eine Parallele zwischen diesen Formen und den Hämosporidien der menschlichen und der Vogel-Malaria. Vielleicht hat er die von Hindle beschriebenen Geißelformen vor sich gehabt.

Nuttall beschreibt wurstförmige vakuolisierte Formen von 10,3—10,7 mal 1,4—1,7 μ und fragt, ob es sich vielleicht um Geschlechtsformen handeln könne. Ich habe sie nie zu Gesicht bekommen.

Kleine hat defibriniertes parasitenreiches Blut mit Kochsalzlösung zu gleichen Teilen versetzt und bei 27° stehen lassen. Die Parasiten traten dann aus den Blutkörperchen heraus und nach 18 Stunden entwickelten sich langgestreckte keulenartige Gebilde, an deren verdicktem Ende lange stachelförmige

starre Fortsätze hervorragen, die zuweilen untereinander anastomosieren. Auch das spitze Ende zeigt solche Fortsätze. Die Pirosomen werden bis zu 14 μ lang, die Strahlen bis zu 19 μ. Sie enthalten zwei Chromatinkörner, eines an jedem Ende. Man kann an den Strahlen eine sehr langsame Bewegung nach den Seiten hin, Ausstreckung und Einziehung beobachten. Sie sind den auf S. 488 abgebildeten, zuerst von KOCH beobachteten Formen außerordentlich ähnlich und werden von KLEINE als Entwickelungsformen des Pirosoma canis betrachtet (siehe S. 487. An der angeführten Stelle ist auseinandergesetzt, weshalb mir die Deutung dieser Gebilde als spezifische Degenerationsformen wahrscheinlicher erscheint.

Ueber die von CHRISTOPHERS beschriebene Entwickelung des Pirosoma canis in Rhipicephalus sanguineus s. S. 488.

Eine echte Kultur, wie sie etwa bei Trypanosoma lewisi vorkommt, ist bisher bei Pirosoma canis nicht erzielt worden.

Die Pirosomen halten sich bis zu 25 Tagen im Eisschrank virulent. Durch Erwärmen auf 43° werden sie abgetötet.

Klinik. Wir unterscheiden mit NOCARD eine akute von einer chronischen Form. Bei der letztgenannten handelt es sich offenbar nicht bloß um den gelegentlichen Ausgang eines akuten Anfalles in langsame Heilung, sondern um Fälle, die von vornherein einen wesentlich anderen Verlauf nehmen. Die akute Erkrankung setzt nach einer Inkubationszeit von 7—10 Tagen ein. Bei experimentellen Infektionen durch Zecken betrug die Inkubationszeit 13—21 Tage. Verwendet man zur künstlichen Infektion durch Einspritzung von Blut einen sehr virulenten Stamm, so kann man schon nach drei bis vier Tagen die ersten Krankheitserscheinungen beobachten. Die Tiere werden matt, verweigern die Nahrung, trinken aber viel. Erbrechen ist selten, bei ganz jungen Tieren ist Durchfall häufig. Die Tiere magern rapide ab. Beim Gehen tritt namentlich die Schwäche der Hinterhand hervor, die sich von Paresen bis zur vollständigen Paralyse des hinteren Körperabschnitts steigern kann. THEILER sah Tiere schon nach 18 Stunden verenden, gewöhnlich aber dauert die Krankheit 4—6—10 Tage. Der Tod erfolgt unter dem Zeichen äußerster Erschöpfung.

Bei akutestem Verlauf kommt es vor, daß die Körpertemperatur von der Norm rasch und tief sinkt. In weitaus der Mehrzahl der Fälle aber steigt die Temperatur innerhalb 24 Stunden bis über 40°, hält sich dann mehrere Tage hoch und fällt fast ebenso plötzlich auf oder unter die Norm ab.

Auch bei dieser Pirosomose ist das wesentliche Symptom eine akute Anämie, die sich in 2—3 Tagen entwickeln kann. Die Zahl der Blutkörperchen sinkt von 6,5 bis 7 Millionen im Kubikmillimeter auf 2 Millionen. Das Blut nimmt ein dünnes wäßriges Aussehen an, das Blutserum kann durch aufgelöstes Hämoglobin rötlich gefärbt sein. Die Zahl der weißen Blutkörperchen steigt in der gleichen Zeit von 6—7000 auf 40000 pro Kubikmillimeter an. Die sichtbaren Schleimhäute nehmen einen blaßbläulichen Farbton an.

Das dritte und auffallendste Symptom ist die Ausscheidung von Blutfarbstoff mit dem Harn. NOCARD sah es in 6 spontanen Fällen dreimal, bei 63 Uebertragungen 43mal, NUTTALL bei seinen sämtlichen Versuchen.

Der Hämoglobingehalt des Harns beträgt bis zu 3,5 Proz. Die Farbe des Urins ist bald nur schwach rötlich, bald kaffeesatzartig. Der Harn enthält regelmäßig Eiweiß, auch dann, wenn kein Hämo-

globin ausgeschieden wird. Das Harneiweiß tritt schon in einem Stadium auf, wenn noch keine Parasiten im Blute vorhanden sind.

Sehr bald nach dem Auftreten von Blutfarbstoff im Harn bemerkt man gelbliche Verfärbung der Bindehaut des Auges und später auch der Maulschleimhaut, die dieser im Verein mit der Anämie einen gelbrosa Farbenton verleiht.

Die Herzaktion ist hochgradig beschleunigt (bis zu 160 Schlägen), der Puls klein und fadenförmig. Die Atmung ist gleichfalls beschleunigt, keuchend, oft von Winseln begleitet.

Manchmal ist der Verlauf so akut, daß sich pathologische Veränderungen an den Organen nicht entwickeln können. Bei Tieren, die nach der gewöhnlichen Zeit von 4—5 Tagen gestorben sind, ist die Milz bis zum Vierfachen der normalen Größe geschwollen. Im übrigen deckt sich das Bild mit dem S. 507 beschriebenen.

Die chronische Form der Erkrankung unterscheidet sich von der akuten dadurch, daß die Leber noch imstande ist, das durch die Zerstörung der roten Blutkörperchen frei gewordene Hämoglobin zu verarbeiten, so daß dieses nicht durch den Harn ausgeschieden wird. Dagegen treten bei dem längeren Verlauf der Erkrankung die schweren Folgeerscheinungen, namentlich die der Anämie, noch stärker hervor. Das Fieber kann völlig fehlen oder sich auf kleine Temperaturschwankungen beschränken oder eine ganz unregelmäßige Kurve ergeben. NOCARD hat in einem Falle einen ausgesprochenen quartanen Typus des Fiebers beobachtet. Die Tiere sind schwer krank und magern bis zum Skelett ab. Die sichtbaren Schleimhäute sind äußerst blaß, von bläulichem Farbton. Die Zahl der Blutkörperchen sinkt bis auf 1 200 000. Auch der Hämoglobingehalt der Blutkörperchen selbst ist verringert. NOCARD konstatierte z. B. einen Hämoglobingehalt von 9,5 Proz. bei 2 760 000 Blutkörperchen pro cbmm. Wie schwer die Störungen innerhalb der blutbildenden Organe sein müssen, geht daraus hervor, daß die Anämie auch dann noch zunimmt, wenn die Parasiten im peripheren Blute schon recht spärlich geworden sind. Das Blut enthält viele Megalocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen. Die Zahl der weißen Blutkörperchen kann bis zu 54 000 pro cbmm steigen, die Vermehrung betrifft in erster Linie die polynukleären Leukocyten. Viele Phagocyten enthalten rote Blutkörperchen, in denen Pirosomen eingeschlossen sind. Die Krankheit kann zwei und mehr Wochen dauern. Sie führt entweder zum Tode, der unter dem Zeichen äußerster Erschöpfung und Abmagerung erfolgt, oder sie geht langsam in Heilung über. Bei der Sektion solcher Tiere tritt die allgemeine Anämie sehr deutlich hervor. Das subkutane Gewebe ist saftreich, bei längerer Dauer der Krankheit stark ikterisch. Die serösen Höhlen, am stärksten der Herzbeutel, enthalten Transsudate. Die Todesursache sind meist Lungenödem und Bronchopneumonieen in Verbindung mit Anämie. Die Milz ist auf das 3—4-fache vergrößert, auffallenderweise fand GOLDSCHMIDT darin nur relativ wenig Parasiten Das Knochenmark ist blutreich und sieht auch bei älteren Hunden wie fötales Mark aus. An der etwas vergrößerten, sehr blutreichen Leber fällt die starke Ausdehnung der Gallenblase auf, die eine sirupdicke, sehr dunkle und etwas krümelige Galle enthält. Mikroskopisch finden sich manchmal kleine Infiltrationsherde im periportalen Gewebe. Die Nieren sind geschwellt, die Schnittfläche trübe. Mikroskopisch besteht in frischen Fällen nur trübe Schwellung der Epithelien, manch-

mal auch Eiweiß in den Bowmanschen Kapseln (Goldschmidt). Die Herzmuskel zeigt Trübung und beginnende Verfettung. Auf allen serösen Häuten finden sich kleinste Ekchymosen. Die histologischen Bilder faßt Nocard dahin zusammen, daß alle Veränderungen abzuleiten sind von der äußersten Ausdehnung des Kapillarnetzes durch Massen von Blutkörperchen, von denen die meisten mit Parasiten vollgepropft sind.

Uebertragung. Lounsbury hat nachgewiesen, daß in Südafrika Haemaphysalis leachi der Ueberträger des Pirosoma canis ist. Die Art fällt auf durch das orangefarbige Rückenschild bei beiden Geschlechtern. Sie findet sich in ganz Afrika, in Südasien und Australien; sie kommt hauptsächlich am Hunde, gelegentlich auch an Raubtieren, ferner am Igel, selbst an Vögeln, aber auch am Rind und Pferd vor. Wichtig ist, daß Larven und Nymphen, welche von infizierten Weibchen abstammen, die Krankheit nicht zu erzeugen vermögen, sondern daß erst das 3. Stadium infektionstüchtig wird. In diesem hält sich das Virus sehr lange, wie Nuttall nachwies, indem er geschlechtsreife Zecken bis zu 7 Monaten hungern ließ; auch nach dieser Frist waren sie noch imstande, zu infizieren.

In Indien wird die Krankheit durch Rhipicephalus sanguineus übertragen. Diese Zecke kommt auch in Südeuropa, Afrika und Amerika vor. Larven, welche von infizierten Weibchen abstammten, konnten die Krankheit nicht übertragen, dagegen war dies mit Nymphen und Imagines möglich. Doch kann auch eine Nymphe, die infiziertes Blut sog, als Imago die Krankheit hervorrufen.

Piana & Galli-Valerio fanden an ihren pirosomakranken Jagdhunden in der Nähe von Mailand nur Ixodes ricinus, Bowhill & Le Doux in Grahamstown Haemaphysalis leachi und Rhipicephalus decoloratus. Nocard fand an seinen spontan erkrankten Hunden aus Südfrankreich Dermacentor reticulatus. Welche Zecke in Europa das Pirosoma canis übertrage, ist experimentell noch nicht ermittelt.

Das Pirosoma canis ist ausschließlich auf Hunde übertragbar. Andere hundeähnliche Tiere (Schakal, Fuchs usw.) können nicht infiziert werden (Nuttall).

Experimentelle Studien. Wegen der Bequemlichkeit des Versuchsmaterials ist das Pirosoma canis und die Pathogenese der dadurch hervorgerufenen Erkrankungen ziemlich genau durchforscht. Es sind dabei eine Reihe biologisch wichtiger Tatsachen ermittelt worden.

1. Verschiedene Virulenz der Stämme. Nocard hatte einen Stamm zur Verfügung, von dem ein Tropfen parasitenhaltigen Blutes genügte, um junge Hunde in wenigen Stunden zu töten. Ein zweiter Stamm des gleichen Autors dagegen, der von einem Hunde aus dem Stadium der Abheilung entnommen war, rief bei den Impflingen stets eine ausgesprochen chronische und spontan ausheilende Erkrankung hervor. Von ähnlichen Virulenzunterschieden sprechen Robertson, Theiler und Graham-Smith. Es liegt nahe, anzunehmen, daß es lediglich auf die Zahl der mit dem Blute eingeimpften Pirosomen ankomme; Autoren, wie Nocard und Theiler, widersprechen dieser Auffassung aber entschieden. Damit stimmt überein, daß man vermittels Passagen durch junge Hunde einen avirulent gewordenen Stamm wieder „hochtreiben“ kann, wie ich dies mehrmals ausgeführt habe. Doch sei bemerkt, daß die Parasiten im Blute eines „gesalzenen“ Hundes

keineswegs ihre Virulenz verloren zu haben brauchen, wie dies schon Theiler hervorhebt.

2. Alter des Tieres. Junge Tiere sind viel empfänglicher für die Pirosomose als alte, doch kann man auch bei diesen durch ein sehr virulentes Material tödliche Infektionen erzeugen. Um sich einen Stamm im Laboratorium zu erhalten, genügt es, ein bis zwei ältere Hunde, die eine akute Infektion durchgemacht haben, zu halten und von Zeit zu Zeit mit deren Blut einige junge Hunde zu infizieren.

Behandlung. Die symptomatische Behandlung der Hundepirosomosen kann hier nicht im einzelnen ausgeführt werden. Chinin wird von Robertson als wirksam bezeichnet, während Almy, Nocard & Leclainche davon keinen Erfolg sahen. Auch das Atoxyl bietet nach Gonders Versuchen keinen Vorteil. Besser sind nach Nuttall & Hadwen, Jowett & Bumann die Erfolge mit Trypanblau. Dieser Farbstoff ist von Mesnil in die Chemotherapie eingeführt worden. Er stellt eine Kombination von tetrazotiertem Toluidin mit zwei Molekülen 1-8-Amidonaphthol-3-6-Disulfonsäure dar. Er färbt die Tiere blau; doch verschwindet diese Färbung nach einiger Zeit wieder. Außerdem reizt das Medikament das Gewebe in mäßigem Grade. 6 Stunden nach subkutaner Injektion einer gesättigten wäßrigen Lösung von Trypanblau bemerkt man an den Parasiten ein Unscharfwerden der Konturen und eine Auflockerung, bis schließlich nach einigen Stunden die Pirosomen vollkommen verschwunden sind. Aber in allen 8 Fällen kehrten die Parasiten, wenn auch in geringer Zahl, wieder und zwei Tiere starben an diesen Rezidiven. Bumann konnte durch Ueberimpfung noch am 116. Tage der Behandlung vollvirulente Pirosomen nachweisen. Es handelt sich also bei dieser Behandlung nicht um eine Sterilisatio magna im Ehrlichschen Sinne. Bumann impfte seinen Hund am 56. Tag nach der ersten Behandlung nochmals mit virulentem Blute: es trat keine Infektion ein. In diesem Falle war eine Immunitas non sterilisans erzielt worden — dasselbe Resultat, was wir bei der Spontanheilung der Pirosomose zu sehen gewohnt sind. Die Behandlung stellt also gleichsam eine Unterstützung des natürlichen Heilungsprozesses dar. Beachtenswert ist ferner, daß, wenn ein Rezidiv mit einer neuen Injektion behandelt wurde, die Parasiten fast gar nicht mehr darauf reagierten. Es scheint sich eine Festigkeit der Parasiten gegen Trypanblau ausgebildet zu haben. Trypanblau, 24 Stunden vor oder nach dem virulenten Blute injiziert, verhindert den Ausbruch der Infektion.

Die von Nuttall verwendeten Dosen betrugen zwischen 5,6 und 13,0 ccm einer gesättigten Trypanblaulösung pro Kilo Tier, subkutan eingespritzt. Jowett gab ca. 0,6 ccm der gesättigten Lösung pro Kilo intravenös; er hat in Südafrika sehr günstige Resultate damit erzielt, von 6 Tieren ist keins eingegangen. Wegen der entzündlichen Reizung der Subcutis spritzte er die Lösung in die Vene.

Pirosoma gibsoni Patton.

In der Meute der Jagdhunde in Madras (Indien) trat 1907 und 1909 eine heftige Seuche auf, die nach Pattons Feststellungen auf Pirosoma zurückzuführen ist. Der Parasit ist viel kleiner als Pirosoma canis (was aus den Abbildungen nicht ganz scharf ersicht-

lich ist) und die bei diesem so häufigen Doppelformen waren niemals zu sehen. Diese Pirosomen sind durch Blutüberimpfung leicht auf andere Hunde zu übertragen. Ein (!) Hund, der nach der Impfung mit dem Blute eines spontan infizierten Hundes typisches Pirosoma canis im Blute aufwies, wurde nochmals nachgeimpft: 18 Stunden später traten „typische" Pirosoma gibsoni auf.

Trypanblau war diesen Piroplasmen gegenüber ohne Wirkung. Auch bei anderen Versuchen trat eine Mischinfektion mit Pirosoma canis auf. Doch genügen diese Unterschiede für PATTON, eine neue Art, Piroplasma gibsoni, aufzustellen!

Auch beim Schakal (Canis aureus) fand PATTON dieselben neuen Pirosomen und konnte sie auf Hunde übertragen. Da an Schakalen Haemaphysalis bispinosa und Rhipicephalus (sp.?) gefunden wurden, so ist es wahrscheinlich, daß diese Zecken die Uebertragung vermitteln.

---

3. Die Pirosomose der Pferde.

Von

Prof. Dr. **Claus Schilling.**

Die erste Beschreibung des Pirosoma equi stammt aus Italien und rührt von GUGLIELMI her. Die wichtigsten Zentren des Verbreitungsgebietes der Pirosomose des Pferdes sind Südafrika, Indien und Südrußland. THIROUX berichtet aus Madagaskar über Pferdepirosomose, BORDET & DANYSZ aus Transvaal, ZIEMANN aus Venezuela und Kamerun. Aus Nordeuropa liegt bisher nur eine Angabe von ZIEMANN vor, der bei einem Fall von sogenannter Kreuzrehe mit Blutharnen in Oldenburg kleine lebhaft bewegliche Parasiten in den roten Blutkörperchen fand, welche von Pirosoma bigeminum nicht zu unterscheiden gewesen seien. Ob die von BRICKMAN in Schweden gefundenen endoglobulären Parasiten wirklich Pirosomen waren, kann ich, da mir die Originalabhandlung nicht zugänglich ist, nicht entscheiden. Nicht zu verwechseln ist diese durch Pirosoma equi hervorgerufene Hämoglobinurie mit der sogenannten Kreuzlähme des Pferdes, wie sie in Deutschland nicht allzu selten vorkommt. Diese ist vor allem charakterisiert durch die Paresen der Hinterhand, während bei dieser Krankheit Blutparasiten bisher noch nicht nachgewiesen werden konnten. Die Aetiologie dieser Krankheit ist übrigens noch sehr unklar, meist wird sie auf Erkältung besonders nach längerer Ruhe im Stall zurückgeführt.

CARRÉ & VALLÉE trennen von der Pirosomeninfektion auch die infektiöse Anämie der Pferde ab, bei welcher sie keine Pirosomen finden konnten. In Italien dagegen konnten PERUCCI und PRICOLO nachweisen, daß unter den Namen Typhoidfieber, Typhus, Petechialfieber oder Pasteurellose der Pferde sich die Pferdepirosomose verstecke.

In den englischen Besitzungen ist die Krankheit schon seit etwa 20 Jahren unter dem Namen „bilious" oder „biliary fever" be-

kannt, doch scheinen nicht alle mit diesem Namen bezeichneten Fälle zur echten Pirosomose zu gehören. Ausschlaggebend kann hier eben nur der Nachweis der Parasiten im Blute sein. Die Bezeichnung „Malaria der Pferde, Paludismus der Pferde“ ist nicht zutreffend, denn Pirosoma equi gehört nicht unter die echten Malariaparasiten und auch der klinische Verlauf ist ein wesentlich anderer. Ebensowenig hat die Pirosomose mit der Pferdesterbe zu tun, wie Edington meint. Beide Krankheiten lassen sich unter anderem dadurch voneinander trennen, daß Pirosoma equi nicht durch Porzellanfilter hindurchgeht, während das Virus der Pferdesterbe zu den filtrierbaren Virusarten gehört.

Der Parasit (Taf. I, Fig. 3). Im Blute erscheinen die Pirosomen nur selten in größerer Zahl, häufen sich dagegen in Mengen in der Milz an. In gefärbten Präparaten sind die Parasiten meist rund und von sehr wechselnder Größe, von 0,5 bis 2,0 Mikra Durchmesser. Doch kommen, wenn auch seltener, kleinere und größere birnenformen- und stäbchenähnliche Gebilde vor. Die birnenförmigen Parasiten sind manchmal paarig angeordnet, wie Pirosoma bigeminum. Durch Zweiteilung gehen aus einem solchen Doppelparasiten vier Pirosomen hervor, welche sich kreuzförmig im Blutkörperchen verteilen. Laveran und Theiler bezeichnen gerade dieses Bild als besonders charakteristisch. Koch dagegen erwähnt, daß es nach seiner Auffassung neben der echten Pirosomose der Pferde eine Krankheit gäbe, bei welcher die Parasiten immer in Kreuzform in den roten Blutkörperchen liegen, und gibt an, Kudicke habe solche Formen auch beim Zebra gesehen. An diese Angabe knüpfen in einer vorläufigen Mitteilung Nuttall & Strickland an: sie geben an, das sog. Piroplasma equi teile sich nicht in der Weise, wie Pir. bigeminum, canis und pitteci, nämlich durch die von Nuttall und Graham Smith beschriebene Art der Knospung; es komme auch nicht in Birnform zu zweien und vieren vor, sondern in ganz charakteristischer Kreuzform. Auch ein (!) Versuch mit russischer und afrikanischer Pirosomose soll für eine Verschiedenheit dieser Infektionen beweisend sein. Die Angaben dieser Veröffentlichung sind derart „vorläufig“, daß wir die definitive Publikation, die hoffentlich auch die Methodik von Breinl & Hindle berücksichtigt und farbige Abbildungen bringt, abwarten müssen, ehe wir auf den Vorschlag eingehen, ein neues Genus „Nuttallia“ zu akzeptieren. Bowhill beschreibt Flagellatenformen, doch sind seine Mikrophotogramme nicht beweisend. Die endoglobulären Geißelformen, wie sie Baruchello & Mori beschreiben, sind, da Abbildungen fehlen, schwer verständlich. Schon Nocard warnte vor der Verwechselung von Pseudopodien des Pirosoma canis mit Geißeln.

Das Pirosoma equi kommt auch beim Maultier und Esel vor. Denier fand bei einer Hirschart in Anam (Cervus aristotelis) ein Pirosoma, das dem Pirosoma equi sehr ähnlich ist und auch die charakteristische Kreuzform zeigt.

Marzinowsky & Bielitzer beschreiben eine Reihe von Entwickelungsformen im Magen und im Sekret der Speicheldrüsen von Dermacentor reticulatus, sowie in den Larven dieser Zecke. Sie besitzen eine weitgehende Uebereinstimmung mit den Formen, die Koch beim Pirosoma bigeminum in verschiedenen Zecken sah (s. S. 488). Am ersten Tage sind es kern- oder stechapfelförmige

Gebilde mit den charakteristischen Strahlen. Daran schließen sich kugelige Formen ($^3/_4$ Blutkörperchengröße); unter diesen sind 2 Typen zu unterscheiden: solche mit dunkelblauem grobkörnigen Plasma und kleinem Kern (? Makrogametocyten) und solche mit hellerem Plasma und etwas größerem Kern (Mikrogametocyten?). Ob die Haufen kleinerer Formen, die den Kochschen Parasitenhaufen ähneln, an diese Stelle des Zyklus gehören, möchte ich bezweifeln, ebenso, ob die von Marzinowsky & Bielitzer als Kopulation gedeuteten Doppelformen wirklich einem solchen geschlechtlichen Vorgange entsprechen. Sehr genau stimmen mit Kochs Befunden die keulenförmigen Parasiten überein; namentlich das haubenartig verdickte Ende dieser Ookineten (?) ist sehr deutlich. Hier schieben die russischen Autoren große Kugelformen mit einer großen Zahl von Kernen ein. Sie machen sich mit Recht selbst den Einwand, daß es sich hierbei auch um Reste von Zellen aus der Zecke handeln könne. — In den Eiern fanden Marzinowsky & Bielitzer nichts Charakteristisches, dagegen tauchten in den Larven wieder die keulenförmigen Ookineten (?) auf, und zwar in großen Mengen. Endlich beschreiben sie noch fast ungefärbte ovale, runde oder birnförmige Körper, die Zeichen von Teilung des Chromatins erkennen lassen. Diese sollen nun in Sporen zerfallen. — Man sieht, daß es noch sehr eingehender zytologischer Studien bedürfen wird, um in dieses Gewirr von Formen Klarheit zu bringen und alle zufälligen Nebenbefunde von den wirklich zum Entwickelungszyklus des Pirosoma gehörigen Stadien zu trennen.

Klinik. Theiler unterscheidet zwei Typen der Krankheit, eine akute, fast stets tödliche, und eine leichte Form.

Die Inkubationszeit betrug in einem Falle, bei welchem ein Transport frischer Pferde in einen notorischen Fieberbezirk eingeführt wurde, 21 Tage; nach Marzinowsky & Bielitzer 11—21 Tage. Dann setzt Fieber ein, das entweder plötzlich oder im Verlauf von 24 Stunden auf Temperaturen über 40° steigen kann. Das Tier bietet alle Erscheinungen einer schweren Infektionskrankheit, früh und ausnahmslos stellt sich an den sichtbaren Schleimhäuten ikterische Färbung ein, was vielleicht daher kommt, daß das Pferd keine Gallenblase besitzt. Auch treten kleine Blutungen in die Schleimhäute speziell in die Conjunctiva des Auges auf. In den schwersten Fällen kollabieren die Pferde plötzlich schon nach 24, sogar 12 Stunden, meist aber nach 3—7 Tagen, die Temperatur sinkt unter die Norm, der Arterienpuls wird klein und fadenförmig, die Venen pulsieren deutlich. Der Herzstoß ist schütternd, und die Tiere gehen unter den Erscheinungen der Herzinsuffizienz und unter Krämpfen ein. Verstopfung und Durchfall wechseln ab, der Urin ist deutlich gallig gefärbt, enthält aber kein Blut und nur sehr selten Hämoglobin. Uebersteht das Tier diese 3—5 Tage dauernde Phase der Erkrankung, so sinkt das Fieber staffelförmig ab, die Anämie, welche in den akutesten Fällen kaum hervortritt, wird bei solchem subakuten Verlaufe immer deutlicher, die Tiere werden matt und stumpfsinnig, magern stark ab, an den hinteren Extremitäten können Oedeme auftreten und der Tod des so geschwächten Tieres kann noch nach Wochen eintreten.

Die Mortalität betrug z. B. im Gouvernement Cherson 35 Proz. der erkrankten Tiere, Marzinowsky & Bielitzer schätzen sie

auf über 50 Proz., in einem Falle sogar auf 80 Proz. In Italien rechnen Baruchello & Mori mit einer Mortalität von 8—12 Proz.

In Südafrika ergreift die Krankheit alle Rassen, besonders aber leiden die von außen eingeführten Pferde, während die einheimischen Tiere sich einer relativen Immunität zu erfreuen scheinen. In Südrußland erkrankten von den einheimischen Pferden nur 10,5 Proz., von den eingeführten dagegen 89,5 Proz. Tiere, welche im Stall gehalten werden, scheinen seltener zu erkranken, als Weidepferde.

Alle Einflüsse, welche die Widerstandskraft eines Pferdes herabzusetzen geeignet sind, wirken fördernd auf die Infektion ein. So sind im Burenkriege große Verluste am Pferdematerial infolge „Gallenfieber“ zu verzeichnen gewesen. In Südrußland ist die Pirosomose eine Frühjahrskrankheit. Pallin teilt mit, daß sich in Indien im Sommer und Herbst, also zur Zeit der Regen, die Fälle häufen, indem die zu dieser Zeit vorkommenden heftigen Temperaturschwankungen den Ausbruch der Krankheit begünstigen. Eassie macht auf den Einfluß der tropischen Sonnenbestrahlung aufmerksam; Rückfälle werden dadurch begünstigt. Distrikte mit feucht-heißem Klima, z. B. Bengalen und Punjab, sind besonders gefährdet.

Pathologische Anatomie. Die Befunde an akut verendeten Tieren entsprechen im ganzen denjenigen beim akuten Texasfieber. Pallin beschreibt ausführlich die Veränderungen des Blutes: Poikilocytose, Makrocytose, Auftreten von Mikrocyten und Normoblasten; Vermehrung der polynukleären Leukocyten. Die Milz wird bis zu 5 kg schwer. Die Pulpa ist manchmal in eine teerartige Masse umgewandelt. Die Nierenepithelien sind zum Teil fettig degeneriert, in der Bowmanschen Kapsel finden sich Exsudatmassen, in den Harnkanälchen viele kernhaltige oder hyaline Zylinder. Die Schnittfläche der Leber wird als bunt gezeichnet beschrieben, indem das Zentrum der gelb gefärbten Leberläppchen durch die venöse Stauung blutreich ist, während die Peripherie einen grünlichen Farbenton annimmt. In den chronischen Fällen überwiegt die Anämie; allgemeine Transsudation in das lockere Bindegewebe ist die Folge. Die Muskulatur des Herzens ist brüchig und sieht wie gekocht aus (Theiler). Lungenödem und Transsudate in die serösen Höhlen kommen in akuten Fällen vor. Die Magenschleimhaut zeigt in manchen Fällen hämorrhagische Entzündung. Das Blut gerinnt rasch, die Cruorgerinnsel sind farblos gallertig, das Serum braungelb.

Uebertragung. Theiler bezeichnet als die übertragende Zeckenart Rhipicephalus evertsi. Diese „rotbeinige“ Zecke macht Larven- und Nymphenstadium auf demselben Tiere durch, fällt dann nach 13—20 Tagen ab und sucht nach der Häutung zur Imago einen neuen Wirt, Pferd oder Rind, auf.

Theiler konnte mit geschlechtsreifen Zecken, die als Larven und Nymphen an einem pirosomenkranken Pferde gesogen hatten, die Krankheit in 7 unter 9 Fällen erzeugen. Ob die Infektion durch das Ei hindurch geht, kann er, da nur ein Versuch vorliegt, nicht mit Bestimmtheit sagen.

In Südrußland spielt nach Minchin & Yakimoff Hyalomma aegyptium, nach Marzinowsky & Bielitzer aber Dermacentor reticulatus die Rolle des Ueberträgers. Boophilus decoloratus und andere Arten kommen als Ueberträger von Pirosoma equi nicht in Betracht.

Die letztgenannten Autoren stellten fest, daß die Infektion der Zecke durch das Ei hindurch gehe und daß die Zecke als Geschlechtstier in zweiter Generation noch infektiös sei. Die Aufnahme von Kaninchenblut im Larven- und Nymphenstadium störte die Infektiosität nicht.

Theiler hatte anfänglich mit südafrikanischen Pferden gearbeitet und bei diesen keine Infektion durch Blutüberimpfung erzeugen können, offenbar deshalb, weil diese Tiere bereits „gesalzen" waren. Als er dann die Versuche mit frisch importierten Tieren wieder aufnahm, gelang die Infektion nach einer Inkubationszeit von 6—10 Tagen ohne Ausnahme. Koch konnte ein junges Pferd, welchem er 20 ccm Blut von einem alten, gegen Pferdesterbe „gesalzenen" Pferde eingespritzt hatte, nach einer Inkubationszeit von 9 Tagen mit Pirosomen infizieren.

Behandlung. Minchin & Yakimoff empfehlen intramuskuläre Injektionen von 10 ccm einer 2-proz. (!) Sublimatlösung, 3—5mal wiederholt, in Kombination mit Chinin und Cardiacis (Dosen?) und konnten dadurch die Mortalität auf 20 Proz. herunterdrücken.

Das Serum „gesalzener" Pferde ist ohne therapeutischen Wert.

Lafargue, Lussault & Savary empfehlen Injektionen von Hydrargyrum bijodatum in Mengen von 20 cg mehrere Tage hintereinander.

Bei Versuchen zur Immunisierung gegen Pferdesterbe hat sich das Pirosoma equi als sehr störend erwiesen. Wenn man es auch durch ein Konservieren des Sterbeblutes während 20 und mehr Tagen oder durch Filtrieren durch Porzellanfilter erreichen kann, daß das Pirosoma equi ausgeschaltet wird, so sind doch so gut wie alle in Südafrika geborenen Tiere mit Pirosoma equi latent infiziert und man muß damit rechnen, daß im Verlaufe der Reaktion auf die Immunisation mit Pferdesterbevirus auch die Pirosomen wieder aktiv werden und unter Umständen das Impftier schwer schädigen. Auch Verdünnen des Blutes, längeres Stehenlassen, hatte keinen Erfolg, ebenso wenig ist Blut, das aus Blutegeln längere Zeit nach dem Saugen gewonnen wurde, zum Immunisieren geeignet.

Eine andere Form von Pirosomen scheint Ziemann in Kamerun vor sich gehabt zu haben bei 6 Fällen von Pirosomeninfektion beim Esel. Er beschreibt sie als semmel-, ei-, ring- oder stäbchenförmig, mit einem Durchmesser von höchstens 2 Mikra. Zwei der Tiere überstanden die Krankheit und die Pirosomen verschwanden aus ihrem Blut.

---

4. Pirosomose des Schafes.

Von

Prof. Dr. **Claus Schilling**.

Das Pirosoma ovis wurde 1895 ungefähr gleichzeitig von Babes in Rumänien und von Bonome in Italien beschrieben. Nicolle fand Pirosoma ovis in der Nähe von Konstantinopel, Leblanc in Frankreich, Hutcheon in Transvaal und am Kap, Eggebrecht in Tsingtau, Dschunkowsky & Luhs in Transkaukasien. Ziemann berichtet, daß in St. Thomas (Westindien) eine dem Texasfieber ver-

wandte Krankheit unter den Schafen herrsche. Sonnenberg hat bei Bradsot-ähnlichen Erkrankungen in Deutschland Pirosomen im Blute der Schafe gesehen. Diese Angabe wird aber von Frosch, Nevermann & Miessner, die bei den angeblichen Pirosomen kein Chromatin darstellen konnten, vorläufig mit großer Reserve aufgenommen.

Der Parasit ist ein typisches Pirosoma, das im lebenden Zustande lebhafte Kontraktionen und amöboide Bewegungen ausführt. Im gefärbten Präparat variiert die Gestalt von der kleinen Ringform bis zur großen Doppelringform. Bonome gibt an, daß die Parasiten sich von den Blutscheibchen ablösen und später wieder anheften (Verwechselung mit Blutplättchen?). Liegen sie frei im Blutplasma, so könne man in den größeren, die bis zu 3 Mikra Durchmesser haben, 2—3 lichtbrechende Körperchen erkennen. Mehrfache Infektionen eines Blutkörperchens seien selten.

Klinik. Nach einer Inkubationszeit von wenigen Tagen setzt die Krankheit mit Schüttelfrost (Babes) und Fieber ein. Auch hier hat man wieder das Bild einer schweren Infektionskrankheit vor sich, hauptsächlich verursacht durch den rapiden Zerfall der Erythrocyten. Diese vermindern sich in wenigen Tagen von 8 auf 1,5 Millionen pro cbmm. Ein häufiges Symptom ist Hämoglobinurie; der Harn sieht oft wie Kaffeesatz aus. Angeblich finden sich konstant auch rote Blutkörperchen im Urin, der ein spezifisches Gewicht von 1018—1025 erreicht, viel Eiweiß, Hämatin (?) und Gallenfarbstoff enthält. Die Darmentleerungen werden diarrhoisch, manchmal sogar mit Blut gemischt, die Herztätigkeit läßt nach, so daß sich an den Seiten des Halses Oedeme entwickeln und schließlich tritt nach 2—3-tägiger Krankheit, unter sinkender Körpertemperatur bis auf 31 Grad der Tod ein. Babes sah eine Mortalität von 50 Proz. Bei dem Rest der Tiere zieht sich die Krankheit etwa 14 Tage hin, dann beginnen sich die Kräfte zu heben, die Tiere verweigern das Futter nicht mehr, die hochgradige Abmagerung schwindet allmählich, die Rekonvaleszenz dauert aber mehrere Wochen.

Die Mortalität ist eine sehr hohe: im Jahre 1908 starben in Rumänien 78 Proz. der erkrankten Tiere.

Bonome sah, daß die Blutkörperchen kranker Tiere viel leichter ihr Hämoglobin abgaben, als die gesunder, so daß Kochsalzkonzentrationen bis zu 3 Proz. notwendig waren, um die Erythrocyten zu konservieren.

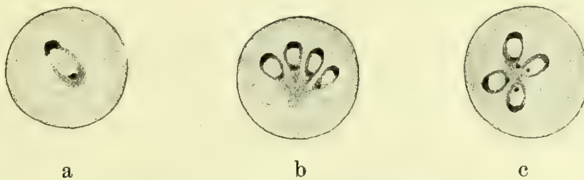
Pathologische Anatomie. Beim Schaf treten die Erscheinungen der Insuffizienz der Herztätigkeit deutlich hervor. Das lockere Bindegewebe am Halse, im Mediastinum und das retroperitoneale Bindegewebe ist hochgradig serös durchfeuchtet, die Lymphdrüsen sind geschwollen. Im Verdauungstractus sind alle Stadien, von einfacher katarrhalischer Entzündung bis zur ulzerösen Enteritis, zu finden. Auch hier ist die Milz stark vergrößert, auf mikroskopischen Schnitten durch die Leber erkennt man, daß die Leberzellen getrübt, sogar nekrotisch sind, die Gefäße sind mit kleinzelligem Infiltrat umgeben. Auch in den Nieren tritt das Bild der parenchymatösen Entzündung und der kleinzelligen Infiltration hervor. Die Glomeruli gehen zugrunde, so daß Blut in den Kapselraum und die Harnkanälchen übertritt.

Babes & Motas konnten durch Blutüberimpfung die Krankheit hervorrufen.

Ueberträger. MOTAS ermittelte als die übertragende Zecke Rhipicephalus bursa. Die Häutung von der Larve zur Nymphe vollzieht sich auf demselben Schafe in etwa 8 Tagen. Diese bohrt sich dicht neben der abgestreiften Larvenhaut ein und fällt, nachdem sie sich vollgesogen hat, ab, um sich zu häuten. Larven, welche von einem infizierten Weibchen abstammten, waren nicht infektiös. Erst wenn die Nymphen sich in geschlechtsreife Tiere verwandelt hatten, konnten sie die Infektion übertragen. Die Entwickelung dauert also von einer geschlechtsreifen Generation bis zur nächsten.

5. Andere Pirosomen.

1. **Pirosoma quadrigeminum.** NICOLLE fand in Tunis bei einem kleinen Nagetier, Ctenodactylus gundi (PALLAS), gewöhnlich Gondi oder Gundi genannt, ein Pirosoma, das namentlich für die systematische Stellung der Pirosomen von Wichtigkeit ist. Es besitzt nämlich dauernd zwei scharf getrennte Kerne, gehört also zu den Binucleaten. Da es andererseits ein echtes Pirosoma ist, so gewinnt die Annahme HARTMANNS an Bedeutung, daß bei den Pirosomen das Vorhandensein von zwei Kernen das Typische sei, während nur in gewissen Stadien der zweite Kern (Blepharoblast) verschwinden und später vielleicht aus dem Centriol des Hauptkerns neu gebildet werden kann.



a b c

Fig. 25. Pirosoma quadrigeminum.

Das Pirosoma quadrigeminum ist bei den kleinen, meerschweinchenähnlichen Nagern in etwa 85 Proz. zu finden, wenn auch in sehr spärlicher Zahl. Durch Ueberimpfen von Blut läßt sich aber eine frische Infektion erzeugen, bei der dann auch die Teilungsformen zum Vorschein kommen.

Die kleinsten Formen stellen ein rundes Pünktchen von 1 Mikron Durchmesser oder ein Komma mit dunkler gefärbtem Kopfe dar. In den größeren Formen (2 Mikra) ist der Parasit eiförmig. Das Plasma umschließt eine ovale Vakuole. Dieser liegt an einer Seite der etwas gekrümmte Hauptkern an. Ihm gegenüber liegt als kleines Chromatinkorn der Blepharoblast. Manchmal ist das ganze Gebilde gestreckt, birnförmig.

BETTENCOURT, FRANÇA & BORGES beschreiben ein Pirosoma beim Dammhirsch (Cervus dama). Es ist nicht recht einzusehen, weshalb die Autoren dieses Pirosoma, bei dem runde und ziemlich große (1,5 μ) ovale Formen nicht selten sind, zur Gattung Theileria stellen wollen.

FRANÇA fand bei der sog. Pharaonenratte (Herpestes ichneumon) Pirosomen.

YAKIMOFF beschreibt das Pirosoma ninense, das er bei Igeln in Rußland beobachtete. Er sah ringförmige und langgestreckte Formen, aber keine Birnformen. Im übrigen reiht sich diese Pirosomose den übrigen an. Der Ueberträger ist wahrscheinlich Dermacentor reticulatus.

Derselbe Autor schildert Pirosomen auch bei der Feldmaus, beim chinesischen Yak und beim Bären.

ROSS beschreibt das Pirosoma pitheci beim Cercopithecus. Der Parasit konnte nur einmal in größerer Zahl gefunden werden, meist war er sehr spärlich vorhanden. Am häufigsten findet man runde Formen von 1,5 Mikron Durchmesser, doch kommen, wenn auch selten, Birnformen von 2,5 $\times$ 1,5 Mikra vor. Eine Anhäufung der Parasiten in den inneren Organen wurde nicht beobachtet. Ob die Fieberbewegung bei den Affen mit der Pirosomose zusammenhängt, war nicht bestimmt zu ermitteln; auch bei normaler Temperatur fehlten die Pirosomen nicht.

Patton gibt an, auch bei Herpestes mungo und einem Hirsch (Cervus axis) Pirosomen gefunden zu haben.

Das sog. Spotted fever, welches in einem Teile der Rocky Mountains in Nordamerika vorkommt, wurde von Wilson und Chowning auf Pirosomen zurückgeführt, die sie in den roten Blutkörperchen fanden. Anderson glaubte diese Beobachtung bestätigen zu können. Aber die Nachprüfung durch Stiles und neuere Untersuchungen von Ricketts haben von diesem Pirosoma hominis nichts übrig gelassen. Die Krankheit wird durch Dermacentor occidentalis übertragen.

Literatur.

Anderson, Spotted fever of the Rocky mountains. U. S. publ. health and marine hosp. serv., Bull. Nr. 14, **1903**.

[1] Babes, Carceag. Compt. rend. acad. sc., 22. VIII. **1892**.

[2] — Aetiologie de l'haemoglobinurie bactérienne du bœuf. Ann. inst. path. et bact. de Bukarest, T. 1.

[3] — Aetiologie der seuchenhaften Hämoglobinurie des Rindes. Virch. Arch., Bd. 115.

[4] — Parasiten der Carceag der Schafe etc. Virch. Arch., Bd. 139, **1895**.

Balfour, Piroplasmosis in the Anglo-Egyptian Soudan. 3. Rep. Welcome Res. Lab. Chartoum, **1909**.

Baruchello & Mori, Die in Italien vorkommende Piroplasmose des Pferdes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, 594, **1907**.

Barrat & Yorke, Mechanismus der Entstehung der Hämoglobinurie bei Piroplasma canis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 4, 313, **1910**.

Basile, Anaplasma canis. Pathologica, Vol. 4, 359, **1912**.

Bettencourt, França & Borges, Piroplasmose chez le daim. Arch. de bact. Cam. Pestana, T. 1, **1907**.

Bevan, Immunisation of imported cattle against bovine piroplasmosis of Southern Rhodesia. Veter. journ., Vol. 68, 140, **1912**.

Bielitzer, Piroplasmose im Rjäsanschen Gouvernement 1908. Arch. f. Veter.-Wiss., **1909**, H. 1, S. 1.

Bitter, Texasfieber in Aegypten. 8. Kongreß Veter.-Med., Budapest **1905**.

Bonome, Parasitäre Icterohämaturie der Schafe. Virch. Arch., Bd. 139, 1, **1895**.

Bowhill, Equine piroplasmosis or biliary fever. Journ. of hyg., Vol. 5, 7, **1905**.

Breinl & Annett, Mechanisme of haemolysis in Piroplasma canis. Ann. trop. med. and paras., Vol. 2, 383, **1909**.

Breinl & Hindle, Morphology and life history of Piroplasma canis. Ann. of trop. med. and parasitol., Vol. 2, 233, **1908/09**.

Brickman, Malaria beim Pferde. Svensk Veterinärtidskrift, Bd. 11, 120, **1906**.

Broden & Rodhain, Piroplasmosis des bovidés au Stanley Pool. Bull. soc. pathol. exot., T. 2, 120, **1909**.

Bruce, Hammerton, Bateman & Mackie, Amakebe, a disease of calves in Uganda. Proc. Roy. soc., Ser. B, Vol. 82, 256, **1910**.

Bugge, Schutzimpfung gegen Hämoglobinurie. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1909**, S. 919.

Bumann, Behandlung der Hundepiroplasmose mit Trypanblau. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67, 201, **1910**.

Cartamatis, Piroplasmoses des bovidés en Grèce. Bull. soc. path. exot., T. 5, 87, **1912**.

Chanvelot, Les Babesioses. Paris **1904**.

[1] Christophers, Anatomy of the tick. Scient. mem. med. san. depart. of India, **1906**, Nr. 23.

[2] — Piroplasma canis and its life cycle in the tick. Scientif. memoirs, Government of India, new series, Nr. 29, Calcutta.

Ciuca, Splenectomie totale. Piroplasmose canine. Bull. soc. path. exot., T. 5, 143, **1912**.

Connaway & Francis, Texasfever. Rep. U. S. agricult. depart., **1900**.

Dodd, Treatment of cattle (redwater) with trypanblue. Veter. journ., **1910**. p. 394.

Dönitz, Die Texasfieberzecke, Boophilus annulatus. Sitzungsber. der Gesell. naturf. Freunde, Berlin **1907**.

[1] Dschunkowsky & Luhs, Piroplasmen der Rinder. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, S. 486.
[2] — — Piroplasmose der Schafe. (Russ.) Veterinärarzt, **1909**, H. 1.
[3] — — Les maladies à protozoaires en Trancaucasie. 9. Kongreß für Veterinärmedizin, im Haag **1909**.
Ducloux, Piroplasmose bacilliforme en Tunisie. Compt. rend. soc. Biol., T. 59, **1905**.
Eassie, Tropical piroplasmosis of the horse. Journ. of comp. pathol. and therap., Vol. 18, 108, **1905**.
Edington, Production of a malarial form of South African Horse-sickness. Journ. of hyg., Vol. 4, 11.
Evers, Schutzimpfung gegen Blutharnen und Damholidbehandlung. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1908**, S. 458.
Fantham, Piroplasma muris. Proceed. zool. soc., Vol. 11, 491, **1905**.
França, Classification des Piroplasmes. Arch. Inst. Cam. Pestana, Lissabon, T. 3, 11, **1909**.
Francis, Texasfever. Texas station bullet., Nr. 111.
Frosch & Nevermann, Piroplasmose der Schafe. Berl. tierärztl. Wochenschr., 12. XI. **1908**.
Galli-Valerio, Piroplasmose des Hundes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34.
Goldschmidt, Verbreitung der Piroplasmosis canis im Organismus. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, 663, **1910**.
[1] Gonder, Atoxylversuche bei der Piroplasmose der Hunde. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 27, 301.
[2] — Entwickelung von Theileria parva. Arch. f. Protistenk., Bd. 21, 43, **1910**.
[3] — Entwickelung von Piroplasma parvum. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1910**, Nr. 27.
Graffunder, Schutzimpfungen gegen Hämoglobinurie 1908. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1909**, S. 153.
Graham Smith, Parasite of the mole. Journ. of hyg., Vol. 5, 453, **1905**.
Gray & Robertson, Redwater in Rhodesia. Agric. journ. Cape of Good Hope, Vol. 21, 435.
[1] Guglielmi, Malaria nel cavallo. Clinica veterin., **1899**, p. 220 et 229.
[2] — Paludisme chez le cheval. Clin. vétér., **1899**.
Holterbach, Piroplasmosis canina. Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1908**, S. 361.
[1] Hutcheon, Biliary fever in the horse. Agric. journ. Cape Colony, Vol. 23, 360, **1903**.
[2] — Malignant jaundice of the dog. Veter. journ., **1899**, p. 399.
Hutcheon & Robertson, Malarial catarrhal-fever of sheep. Veter. record, **1902**, p. 629.
Inchiostri, Piroplasma ovis in Dalmatien. Oesterr. Wochenschr. f. Tierheilk., Bd. 37, **1912**.
Jackschath, Symptomatologie und Pathogenese des Blutharnens der Rinder. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1901**, S. 40.
Jolliffe, Veterin. journ., Vol. 65, p. 338.
Jowett, Drug treatment of biliary fever of the dog. Journ. trop. veter. sc., Vol. 5, 257, **1910**.
Kleine & Möllers, Ueber ererbte Immunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, 179, **1906**.
[1] Kleine, Kultivierungsversuch der Hundepiroplasmen. Zeitschr. f. Hyg., Bd.54, **1906**.
[2] — Bemerkungen zu der Arbeit von Mayer (über Plasmakugeln). Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, Beiheft S. 494, **1908**.
[3] — Ergebnisse der Forschungen R. Kochs. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, S. 912.
[1] Knuth, Exper. Studien über das Texasfieber. Berlin, Schoetz, **1905**.
[2] — Kommen auch in Deutschland verschiedene Arten von Piroplasmosen vor? Berl. tierärztl. Wochenschr., Bd. 28, 295, **1912**.
[1] Koch, Reiseberichte. Berlin, Springer, **1898**.
[2] — Bericht über das Rhodesian redwater. Arch. f. Tierheilk., Bd. 30, 280, **1904**.
[3] — Entwickelungsgeschichte der Piroplasmen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 54, **1906**.
[4] — Reports on Rhodesia Redwater. Agric. journ. Cape of G. H., **1904**.
[5] — Rhodesian Redwater etc. Journ. comp. pathol. and therap., Vol. 16, p. 273 u. 390, **1903**.

[6] Koch, Vorläufige Mitteilung über eine Forschungsreise nach Ostafrika. Dtsche. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 17.
[1] Kolle, Texasfieber. Deutscher Kolon.-Kongr., **1902**.
[2] — Viehseuchen in Südafrika. Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1900**, S. 78.
Kossel & Weber, Hämoglobinurie der Rinder in Finland. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 17, 460.
Kossel, Schütz, Weber & Miessner, Hämoglobinurie der Rinder in Deutschland. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 20, H. 1.
Kossel, Hämoglobinurie der Rinder. Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. 1, S. 841.
Kragerüd, Texasfieber in Norwegen. Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 5, **1901**.
Krogius & van Hellens, Hematozoaires de l'hémoglobinurie du bœuf. Arch. de méd. expér., **1894**, H. 4.
Lafargue, Lussault & Savary, Piroplasmose equine dans la Chaonia. Rev. gén. méd. vétér., T. 12, 489, **1908**.
Laveran & Nicolle, Pirosoma bigeminum. Compt. rend. soc. Biol., **1899**, p. 748.
[1] Laveran, Piroplasmose bovine bacilliforme. Compt. rend. acad. sc., T. 136, 648, **1903**.
[2] — Piroplasma equi. Compt. rend. soc. Biol., T. 53, 385, **1901**.
Levaditi & Nattan-Larrier, Réaction des lipoïdes dans la piroplasmose canine. Compt. rend. soc. Biol., T. 66, 157, **1909**.
[1] Lichtenheld, Beiträge zur Diagnose der durch kleine Piroplasmen verursachten Krankheiten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 65, 305, **1910**.
[2] — Ergebnisse (Küstenfieber). Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, **1908**.
[1] Lignières, Piroplasmose bovine, nouvelles recherches. Arch. de parasit., T. 7, 398, **1903**.
[2] — Sur la Tristeza. Ann. inst. Pasteur, T. 15, 121, **1901**.
[1] Lounsbury, Transmission of malignant jaundice of the dog. Journ. comp. path. and therap., T. 17, 113, **1901**.
[2] — Transmission of African Coast fever. Agric. journ., **1904**.
Lühe, Die im Blute schmarotzenden Protozoen etc. Menses Handbuch der Tropenkrankh., Bd. 3.
Marchoux, Piroplasma canis au Senegal. Compt. rend. soc. Biol., T. 52, 97, **1900**.
Martini, Entwickelung eines Rinderpiroplasmas etc. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 64, 385, **1909**.
Marzinowsky, Züchtung von Piroplasma equi. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, 417, **1909**.
Marzinowsky & Bielitzer, Piroplasmose des Pferdes in Rußland. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 63, 17, **1909**.
[1] Mayer, Ueber Plasmakugeln; und Erwiderung gegen Kleine. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, Beiheft 1, S. 735, **1908**.
[2] — Ostafrikanisches Küstenfieber. Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1755, und Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, Beiheft 7, S. 307, **1910**.
Mesnil & Brimont, Hematozoaire nouveau, Endotrypanum. Compt. rend. soc. Biol., T. 65, II, p. 581, **1908**.
[1] Meyer, Transmission of east coast fever by intraperitoneal inoculation of the spleen. Journ. comp. path. and ther., Vol. 22, 213, **1909**.
[2] — Zur Uebertragung von Küstenfieber. Zeitschr. f. Infektionskh. d. Haustiere, Bd. 6, 374, **1909**.
[3] — Chemotherapeutic treatment of Biliary fever in dogs. Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 13, 231, **1912**.
Michin & Yakimoff, Die Piroplasmose der Pferde in Südrußland. Zeitschr. f. Infektionskh. d. Haustiere, Bd. 6, 265, **1909**.
CMorgan, Ticks and Texas fever. Louisiana exp. agric. station, Bull. Nr. 56, **1899**.
[1] Motas, La piroplasmose ovine. Compt. rend. soc. Biol., T. 54, 1522, **1902**.
[2] — Rôle des tiques etc. Compt. rend. soc. Biol., T. 55, 501, **1903**.
Muelemann, Traitement de la Piroplasmose. Rev. gén. méd. vétér., T. 19, 365, **1912**.
Navrotzky & Bekensky, Piroplasmose des chiens. Arch. sc. biolog., T. 17, p. 31, **1912**.
Nicolle, Piroplasmose nouvelle d'un rongeur. Compt. rend. soc. Biol., T. 63, 213, **1907**.
Nicolle & Adil-Bey, Malaria des bovidés. Ann. inst. Pasteur, T. 13 et 15.

Nocard & Motas, Etude de la piroplasmose canine. Ann. inst. Pasteur, T. 16, p. 256.
[1] Nuttall & Graham Smith, Canine piroplasmosis. Journ. of hyg., Vols. 4, 5 und 6.
[2] — — Attempts to infect the fox and the jackal with Piropl. canis. Parasitology, Vol. 2, 211, **1909**.
[3] — — Theilaria parva. Attempts of cultivation. Parasitology, Vol. 2, 208, **1909**.
[4] — — Immunity in canine piroplasmosis. Parasitology, Vol. 2, 215, **1909**.
[1] Nuttall, Fantham & Porter, Theileria parva etc. Parasitology, Vol. 2, 325, **1909**.
[2] — — — Theileria parva, parasite of East Coast fever. Ibid., **1910**, Vol. 2, p. 325.
Nuttall & Hadwen, Successful treatment of canine piroplasmosis. Parasitology, Vol. 2, 215 and 236, **1909**.
[1] Nuttall & Strickland, Two species of parasites in Equine Piroplasmosis. Parasitology, Vol. 5, 65, **1912**.
[2] — — Die Parasiten der Pferdespiroplasmose. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 56, 524, **1910**.
Nuttall, Multiplication of Piroplasma bovis. Parasitology, Vol. 30, 341, **1910**.
Ollwig, Diskussionsbemerkungen zum „Küstenfieber". Centralbl. f. Bakt., Ref., Beiheft, **1909**.
Patton, A new piroplasm (P. Gibsoni) in Madras. Bull. soc. path. exot., Vol. 3, 274, **1910**.
Piana & Galli-Valerio, Infezioni del cane con parasiti endoglobulari. Moderno Zooiatro, **1895**, Nr. 9.
Pound, Preventive inoculation for tick fever. Brisbane **1897**.
Ricketts, Virus and means of transmission of Rocky mountain spotted fever. Journ. of infect. diseases, Vol. 4, 141, **1907**.
[1] Robertson, Cattle disease in Southern Rhodesia. Agric. journ. Cape Colony, Vol. 20, 754.
[2] — Malignant jaundice of the dog. Journ. comp. pathol. and therapeutics, **1901**, p. 327.
Ross, P., Piroplasmosis in the monkey. Journ. of hyg., Vol. 5, 18, **1905**.
Salmon & Stiles, Cattle ticks of the United States. 17. resp. Bureau of animal industry. Washington **1900**.
Schaudinn, Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochaete. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 20, 387, **1904**.
Schein, Piroplasmose des bovidés d'Indochine. Ann. inst. Pasteur, T. 22, 1005, **1908**.
Schmidt, Zeckenkrankheit der Rinder. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 30, 42, **1903**.
Schröder, Notes on the cattle tick and Texas fever. Bureau of animal industry, Annal rep., **1905**, p. 49.
Schuberg & Reichenow, Babesia canis. Arb. a. d. Kais. Ges.Amt, Bd. 38, 415, **1912**.
Smith, Preliminary observations on the microorganism of Texas fever. Medic. news, Vol. 4, **1889**.
Smith & Kilborne, Texas- or Southern Cattle fever. 8. u. 9. ann. rep. Bureau of animal industry, **1893**, p. 177.
Sonnenberg, Piroplasmosis der Schafe und ihre Beziehungen zur Bradsot. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1908**, S. 609.
Soulié & Rois, Piroplasmose bovine des environs d'Alger. Compt. rend. acad. sciences, T. 148, 952, **1909**.
Spreull, Marginal points. Journ. of compar. path. and therap., Vol. 12, 354, **1909**.
Starcovici, Die von Babes entdeckten Blutparasiten etc. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 14.
Stiles, Zoological pittfalls for the pathologist. Proced. New York pathol. soc., **1904**.
[1] Stockman, Redwater in England an its carriers. Veterin. record, **1908**, p. 391.
[2] — Treatment of piroplasmosis with Trypanblue. Journ. of compar. path., Vol. 22, 321, **1909**.
[3] — Veter. journ., Vol. 64, 538, **1908**.
[1] Theiler, Further experiments with biliary fever in equines. Rep. gov. veterin. bacteriol., **1908/08**, Pretoria.

[2] Theiler, Further notes on Piroplasma mutans. Journ. of comp. pathol. and therap., Vol. 22, 115, **1909**.
[3] — Maladies des troupeaux dans l'Afrique du sud. Bull. inst. Past., T. 3, Nr. 15 und 16, **1905**.
[4] — Piroplasmosen in Südafrika. Fortschr. d. Vet.-Hyg., **1903**, S. 133.
[5] — Experim. Uebertragung der trop. Piroplasmose etc. Ebenda, Bd. 2, 257, **1905**.
[6] — Piroplasmose des Maultieres und Esels. Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 8, 383, **1903**.
[7] — Equine malaria. Journ. comp. path. and therap., Vol. 15, 40, **1902**.
[8] — Transmission of East Coast fever by means of ticks. Rep. govt. veter. bacteriol., **1908**, Pretoria.
[9] — Immunity of cattle inoculated with Piroplasma mutans. Ebenda, **1907/08**, Pretoria.
[10] — Further notes on Piroplasma mutans. Ebenda, **1906/07**, Pretoria.
[11] — Anaplasma marginale. Bull. soc. path. exot., T. 3, 135, **1910**.
[12] — Prophylaxis of tropical diseases of domesticated stock. Verhandl. d. IX. intern. tierärztl. Kongresses im Haag, **1909**.
[13] — Texasfieber, Rotwasser und Gallenkrankheit der Rinder. Zeitschr. f. Infektionskrankh. der Haustiere, Bd. 8, 39, **1910**.
[14] — Transmission du Piroplasma bigeminum par des tiques. Bull. soc. path. exot., T. 2, 384, **1909**.
[15] — Trypanblau und Trypanrot in der Behandlung der Piroplasmosen. Zeitschr. f. Infektionskrankh. der Haustiere, Bd. 11, 305, **1912**.
[16] — Treatment of Redwater with Trypanblue. Veterin. journ., **1912**, Nr. 64.
[17] — Anaplasmosis der Rinder und deren Schutzimpfung. Zeitschr. f. Infektionskrankh. der Haustiere, Bd. 11, 193, **1912**.
Thiroux & Tidswell, Preventive inoculation against tick fever. Agricult. gazette, New South Wales, Sidney.
Weisser & Maassen, Aetiologie des Texasfiebers. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 11, 411, **1895**.
Wetzl, Piroplasmose der Hunde. Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 10, 369, **1906**.
Wilson & Chowning, Spotted fever of the Rocky Mountains. Ist. bienn. rep. Montana States Board of health, **1901/02**.
Witt, Die Malaria des Rindes. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1908**, S. 625.
Yakimoff, Zecken und Piroplasmen des Igels. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 52, 472, **1910**.
Yakimoff, Kohl-Yakimoff & Korssack, Hämoparasitologische Notizen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 55, 370.
[1] Ziemann, Bevölkerungs- und Viehfrage in Kamerun. Mitteilung a. d. deutsch. Schutzgeb., Bd. 17, 136.
[2] — Vorkommen der seuchenhaften Hämoglobinurie in Deutschland. Dtsche. med. Wochenschr., **1901**, S. 337.

---

6. Das Pseudo-Küstenfieber und das Pirosoma mutans.

Von

Prof. Dr. **K. F. Meyer,**
Philadelphia.

Einleitung. Während Koch die Ansicht vertrat, daß Rinder, die von Küstenfieber genesen, immer noch die spezifischen Protozoen im Blute aufweisen, konnte Theiler durch systematische Untersuchungen zeigen, daß diese Parasiten eine selbständige Art und die Ursache einer Krankheit sui generis seien. Seine Angaben wurden im Laufe der letzten Jahre durch Lichtenheld, Ollwig und Manteufel in Deutsch-Ostafrika vollauf bestätigt.

Theiler beobachtete in Südafrika, daß Rinder, aus England importiert, jeweils drei charakteristische Temperaturreaktionen aufwiesen, wenn solche Tiere durch subkutane Injektion mit vermeintlich reinem Texasfieberblut infiziert worden waren. Nach einer Inkubationszeit von 8—10 Tagen erschien zuerst das charakteristische birnförmige Pirosoma bigeminum. Nachdem die Reaktion (Anämie) abgeklungen war, stieg die Temperatur am 26.—28. Tag wieder an, und die Läsionen einer schweren perniziösen Anämie wurden sowohl klinisch als mikroskopisch festgestellt. War auch diese Reaktion abgeklungen, so erschienen am 40. Tage oder später kleine, bacillenähnliche oder ringförmige Parasiten, die große Aehnlichkeit mit der Theileria parva haben. Verschiedene Experimente bewiesen dann, daß südafrikanische Tiere, welche gegen Küstenfieber immun waren, wohl im Blut kleine Pirosomen aufweisen, die jedoch, im Gegensatz zu Küstenfieber, mit Blut auf empfängliche Rinder verimpft werden konnten, so daß nach einer langen Inkubationszeit die gleichen, mit den kleinen Piroplasmen nach der Texasfieberreaktion identischen Blutparasiten erschienen.

Die Beobachtungen, daß solche Parasiten bei Rindern, die in absolut küstenfieberfreien Gegenden grasten, im Blut nachgewiesen werden konnten und daß solche Tiere, wenn sie von einer interkurrenten Krankheit befallen wurden, große Mengen solcher Parasiten im Blut aufweisen konnten, veranlaßten Theiler, die kleinen Parasiten von denen des Küstenfiebers und Texasfiebers zu trennen und als Pirosoma mutans zu bezeichnen. Die Untersuchungen Lichtenhelds in Deutsch-Ostafrika und Bruces in Britisch-Ostafrika zeigten die Selbständigkeit von P. mutans.

Vorkommen. In Form einer Krankheit, die jedoch nach der neueren Ansicht von Theiler und vom Referenten nicht die Ursache der sogenannten „Galziekte" oder „Gallsickness" der erwachsenen Rinder sein kann, wird die Infektion mit Pirosoma mutans nur in Südafrika und in Deutsch- und Englisch-Ostafrika unter den Kälbern beobachtet. Die Verbreitung dieses Parasiten ist eine sehr große und nicht auf den afrikanischen Kontinent beschränkt. Miyajima & Shibajama, Martini berichten davon aus Ostasien, Does, Schein aus Niederländisch-Indien, Broden & Rodhain vom Kongo, W. Dreyer aus Aegypten, Springefeldt aus Kamerun, Boeret, Bettencourt aus Portugal und Balfour aus Chartum. Doch läßt sich zurzeit über die Identität der kleinen stäbchen- und ringförmigen Pirosomen der Rinder der verschiedenen Erdteile noch nichts Bestimmtes sagen. Es geht aus den Beobachtungen von Koch, Theiler, Lichtenheld, Bruce u. a. hervor, daß beinahe jedes eingeborene Rind des afrikanischen Kontinents südlich des Aequators diese harmlosen Blutparasiten beherbergt.

Aetiologie und Parasitologie. Das Pirosoma mutans gehört in die Gruppe der kleinen Pirosomen. Nach Gonder erscheinen die Parasiten zuerst als leichtbewegliche, Bruchteile eines Mikron messende, kommaförmige Protozoen, die bald zu Stäbchen oder rundlich-ovalen Körperchen auswachsen. Im nach Giemsa gefärbten Präparat tingiert sich das Plasma stark dunkelblau, die Kerne kräftig rot. Vakuolenbildungen innerhalb des Kernes verursachen eine ringförmige Gestalt. Als Stäbchen- oder Ringformen vermehren sich die Parasiten nach Gonder wohl hauptsächlich durch einfache

Zweiteilung. Im Beginn der Infektion sind Teilungsformen überaus häufig.

In absolut gesunden südafrikanischen Rindern findet man größere Parasiten, die sich zweifellos durch Geübte von Pirosoma parvum unterscheiden lassen. Einige Tage nach dem Auftreten der jüngsten Parasiten entwickeln sich nach Gonder aus den soeben beschriebenen Bacillen-, Ring- und Birnformen etwas größere Parasiten, welche geschlechtlich differenzierte Mikro- und Makrogametocyten darstellen. Die Mikrogametocyten sind stäbchenförmig, haben einen länglichovalen großen Kern von deutlich alveolärem Bau. Die Makrogametocyten sind plump, reich an Protoplasma und haben einen locker strukturierten Kern, der manchmal die Alveolen des Protoplasma chromidienartig umziehen kann. Die Größe schwankt nach den Untersuchungen des Referenten von 2,2—3,6 μ.

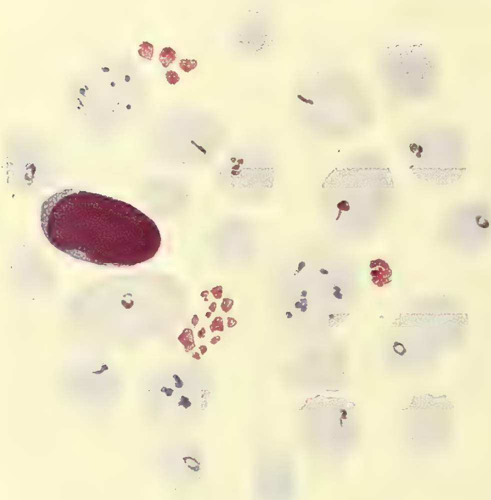


Fig. 26. Pirosoma mutans.

Koch hat als eine charakteristische Parasitenform des Küstenfiebers die weinblattähnlichen Vierergruppen beschrieben. Theiler u. a. haben aber festgestellt, daß auch bei Pirosoma mutans Vierergruppen häufig sind. Gonder fand, daß einige Tage nach dem Auftreten der ersten Parasiten durch parthenogenetische Vermehrung aus den Makrogametocyten Kreuzformen entstehen können: durch einfache Mitose zerfällt der Kern des Makrogametocyten in zwei Kernteilstücke, die sich zu einer X-förmigen Figur anordnen, indem die beiden Tochterkerne amitotisch in zwei weitere Tochterkerne zerfallen. Die verschiedenen Teilungsstücke entwickeln sich dann weiter, wie die oben erwähnten jüngsten Parasiten.

Durch die Untersuchungen der verschiedenen Forscher ist festgestellt, daß in den hämatopoetischen und lymphatischen Organen keine weiteren Entwickelungsstadien, etwa wie die „Kochschen Plasmakugeln“ vorhanden sind. Bei Küstenfieberinfektionen sind 60—80 Proz. der Blutkörperchen infiziert, bei P.-mutans-Infektionen höchstens 2—4 Proz. Pirosoma-mutans-Infektionen, bei denen über 20 Proz. der roten Blutkörperchen infiziert sind, und die somit denjenigen des Küstenfiebers sich nähern, sind überaus selten (Ref.). Nach den Beobachtungen des Referenten sind die weiteren Unterschiede, wie sie Gonder beschreibt, nur in vereinzelten Fällen wahrnehmbar.

Ueber die weitere Entwickelung des Parasiten in der Zecke ist nichts Näheres bekannt.

Theiler hat zuerst auf die biologischen Verschiedenheiten des Küstenfieberparasiten und des Pirosoma mutans aufmerksam gemacht,

indem er zeigte, daß Pirosoma mutans durch Blut übertragen werden könne. Durch Injektion selbst kleinster Blutmengen in importierte Rinder (subkutan wie intravenös) wird nach einer Inkubationszeit von 25—45 Tagen bei diesen eine schwache Temperatursteigerung hervorgerufen, wobei die Parasiten im Blut für eine kurze Zeit erscheinen, um dann in der Folge nie mehr gänzlich zu verschwinden. Ein Tier, das einmal mit Pirosoma mutans infiziert ist, wird diesen Parasiten immer in seinem Blute beherbergen. Der Parasit erzeugt nur geringe Anämie.

Die natürliche Infektion soll nach den Angaben von Theiler durch Boophilus annulatus geschehen, doch sind seine Versuche in dieser Richtung überaus mangelhaft. Nach Lichtenheld scheint die Infektion von Kälbern unter natürlichen Verhältnissen rasch nach der Geburt zu geschehen, da in einem Fall 32 Tage post partum die ersten Parasiten nachgewiesen werden konnten.

Pathologische Anatomie. Nach den Erfahrungen des Referenten kommen Todesfälle an Pirosoma-mutans-Infektion, wenn überhaupt, dann überaus selten vor. Walker beschreibt die Sektionsbefunde eines Rindes, das auf der Höhe der Infektion getötet worden war. Die Sektion, vom Ref. ausgeführt, zeigte, mit Ausnahme einer schwachen Vergrößerung der Milz, leichter ikterischer Verfärbung der serösen Häute, und schwacher katarrhalischer Entzündung des Magendarmkanals, keine charakteristischen Veränderungen. Lichtenheld erwähnt bei der Sektion von Kälbern, die an Pseudo-Küstenfieber verendet waren, Oedeme in der Unterhaut, Anämie und schwache Milzschwellung. Die vergleichenden Untersuchungen an einem überaus reichhaltigen Sektionsmaterial gaben jedoch dem Ref. die Ueberzeugung, daß die Anämie und das P. mutans wohl kaum als die Todesursache angesehen werden können. In Gegenden, wo Pirosoma mutans alltäglich beobachtet wird, sind andere Krankheiten, die den hämatopoetischen Apparat angreifen, ebenso häufig, und wenn man bedenkt, daß gerade die perniziöse Anämie der Rinder, oder „Anaplasmosis“, tödliche Anämie hervorrufen kann, so erscheint es beinahe unmöglich, festzustellen, ob das Pirosoma mutans wirklich Anämie hervorrufen kann oder nicht.

Symptomatologie. Die Inkubationszeit beträgt 20—45 Tage. Die Temperatur ist um ein geringes erhöht und schwankt einige Wochen lang in geringen Variationen. Das Haarkleid ist etwas rauh, die Freßlust vermindert, die Tiere magern mehr oder weniger ab. Die sichtbaren Schleimhäute sind blaß, das Blut leicht wässerig. Der Verlauf ist meistens chronisch. Niemals wurden Symptome von Hämoglobinurie beobachtet. Ob diese klinischen Symptome aber einzig und allein dem Pirosoma mutans zuzuschreiben sind, bedarf nach den obigen Ausführungen weiterer Bestätigung.

Immunität. Rinder, die eine P.-mutans-Infektion überstanden haben, sind immun, das Blut eines solchen Tieres bleibt aber infektiös für empfängliche Rinder. Während des Verlaufes interkurrenter Krankheiten, wie Herzwasser, Lungenseuche etc. können P.-mutans-Infektionen rezidivieren und Parasiten in großer Anzahl im Blutkreislauf erscheinen.

Diagnose. Theiler hat zuerst darauf hingewiesen, daß bei Pirosoma-mutans-Infektionen niemals Kochsche Plasmakugeln aufgefunden werden. Da die Küstenfieberparasiten große Aehnlichkeit

mit Pirosoma mutans haben, so ist eine Entscheidung im einzelnen Fall nur durch Lymphdrüsen- oder Milzpunktion möglich (s. unter „Küstenfieber").

Literatur.

Balfour, A., 3rd Report Welcome res. lab. at the Gordon memorial college, Khartoum, p. 39.

Bettencourt, Arch. do Real Instit. Bacteriol., Camera Pestana, Vol. 1, fasc. 2, Lisboa **1907**.

Bitter, Bericht 8. int. Vet. Kongr. Budapest, Bd. 3, 289, **1905**.

Boeret, Bull. soc. path. exot., T. 1, 4, p. 234, **1908**.

Bouet, G., Piroplasmose bovine observée à la côte d'ivoire. Bull. soc. path. exot., **1908**.

Broden, A., & Rodhain, J., Piroplasmose des bovidés observées au Stanley Pool. Ebenda, **1909**, p. 120.

[1] Does, Piroplasma in Nederlandsch Indie. Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indie, **1906**, p. 350.

[2] — Mededeelingen uit het Geneesk. Lab. te Weltevreden, 2. Serie, B, Nr. 4, p. 185, **1905**.

Dreyer, W., Ueber durch Protozoen hervorgerufene Erkrankungen bei Menschen und Tieren in Aegypten. Archiv f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1910**, Nr. 2, S. 37.

Ducloux, Bericht über den 8. internat. tierärztl. Kongreß in Budapest, Bd. 3, 300.

Gonder, R., Theileria parva und Babesia mutans. Arch. f. Protistenk., Bd. 21, 222, **1911**.

[1] Lichtenheld, Beiträge zur Diagnose der durch kleine Piroplasmen verursachten Krankheiten etc. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 65, 378, **1910**.

[2] — Ergebnisse der von Koch ausgeführten und vorgezeichneten Forschungen über das Küstenfieber der Rinder in Deutsch-Ostafrika. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 61, Heft 2, S. 261, **1908**.

[3] — Ueber das Küstenfieber. Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete für das Jahr **1905/06**.

[1] Martini, Ueber das Vorkommen eines Rinderpiroplasmas in der Provinz Petschili. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1907**, Heft 22.

[2] — Ueber ein Rinderpiroplasma in der Provinz Schantung. Ebenda, **1907**, Heft 16, S. 507.

Miyajima, M., & Shibayama, G., Ueber das in Japan beobachtete Rinderpiroplasma. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 54, 189—200, **1906**.

[1] Shein, Observation sur la piroplasmose des bovidés d'Indo-Chine et constation de piroplasmose chez les buffles. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 22, 1005, **1908**.

[2] — Ann. de l'inst. Pasteur, T. 21, p. 656, 657, 669, **1907**.

Soulié & Roig, Sur une Piroplasmose bacilliforme observée sur les bovins des environs d'Alger. Compt. rend. acad. sc., Paris, T. 156, p. 148, 192, **1908**.

[1] Theiler, A., Transmission des spirilles et des piroplasmes etc. Bull. soc. path. exot., T. 11, Nr. 6, **1909**.

[2] — Immunity in tropical and sub-tropical diseases. Comm. vet. bacter. lab. Pretoria, **1909**.

[3] — Piroplasma mutans etc. Journ. comp. path. and therap., **1906/07**.

[4] — Report of the gov. vet. bacter., Transvaal, **1903/04**, **1905/06**, **1907/08**.

Walker, J., The diagnosis of Bacillary Piroplasmosis of Bovines in Transvaal. Vet. bact. lab., Pretoria **1909**, p. 55.

Siehe auch Literatur über Küstenfieber.

7. Die perniziöse Anämie der Rinder.

(Anaplasmosis.)

Von

Prof. Dr. **K. F. Meyer,**

Philadelphia.

Th. Smith & F. L. Kilborne erwähnten in ihrer klassischen Arbeit über das Texasfieber neben der akuten Krankheit, die durch das Pirosoma bigeminum hervorgerufen wird, eine mildere, nicht tödliche Erkrankung, die sie als „Herbstform" des Texasfiebers bezeichneten. Bei der akuten Form tritt Hämoglobinurie auf, bei der milderen Form nicht. In der akuten Form sind stets die birnförmigen oder rundlichen Pirosomen, bei der milderen Herbstform dagegen zahlreiche kleine kokkenähnliche, in Ein- oder Zweizahl an der Peripherie der roten Blutkörperchen gelegene Körperchen zu finden. Nach Ansicht von Smith & Kilborne sollen diese Körperchen einen Abschnitt in der Entwickelung des Pirosoma bigeminum darstellen. Aehnliche Befunde haben Kolle & Knuth 1904 für Südamerika und Dschunkowsky & Luhs für Transkaukasien (1904) beschrieben. Im Jahre 1910 hat dann Theiler in Südafrika zu beweisen versucht, daß von dem „Texasfieber" die „Anaplasmosis", bedingt durch jene kokkenähnlichen Körperchen, die „marginal points" oder „Anaplasma marginale", zu trennen sei. Schon in früheren Publikationen hatte Theiler auf das Vorkommen der Randkörperchen in Südafrika unter dem Namen „Marginal Points" hingewiesen. Kolle, Lichtenheld, Leipziger, Springefeld, Ollwig & Manteufel und Sir David Bruce haben diese Gebilde gleichfalls gesehen. Kürzlich hat K. F. Meyer (1911) in einer kurzen Mitteilung die Angaben von Smith & Kilborne für Amerika bestätigt und gezeigt, daß auch dort die sog. „Anaplasmosis" als tödliche Form der Texasfiebererkrankung auftreten kann.

Ob die „Anaplasmen" des Esels, von Balfour beschrieben, hierher gehören, benötigt weiterer Beweise. Vielleicht handelt es sich um Reduktions- oder Degenerationsformen des P. equi.

Vorkommen und geographische Verbreitung. In Afrika, wo die „marginal points" zum ersten Mal von W. Kolle gesehen und beschrieben wurden, sind sie sehr weit verbreitet. In Amerika sind sie nur in den Südstaaten von Amerika beobachtet worden (Françis). Die Arbeiten von Kossel, Schütz, Weber & Miessner, Knuth u. a. für die deutsche, sowie Nuttall & Stockman für die englische Hämoglobinurie enthalten keine Angaben über die „Randkörperchen". Auf der Untersuchungsabteilung des südafrikanischen bakteriologischen Laboratoriums wird ungefähr bei 3—5 Proz. der Blutausstriche die „Anaplasmainfektion" gefunden.

Morphologie. Die „kokkenähnlichen" oder Randkörperchen finden sich, wenn nach Giemsa oder mit alkalischem Methylenblau gefärbt, als violett-bläuliche Kugeln an der Peripherie, oft auch dieser angelagert, oder im Zentrum der roten Blutzellen. Ihre Größe wechselt von 0,1—0,6 μ Durchmesser (s. Abb. 27). In einigen

Fällen wurden vom Referenten in Amerika sehr große periphere und zentrale „Anaplasmen“ kurz vor dem Erscheinen der kernhaltigen roten Blutzellen in auffallend großer Zahl gesehen. Gewöhnlich sind 2—15 Proz., manchmal bis zu 50 Proz., der roten Blutkörperchen mit diesen Körperchen in den ersten Tagen der Erkrankung infiziert.

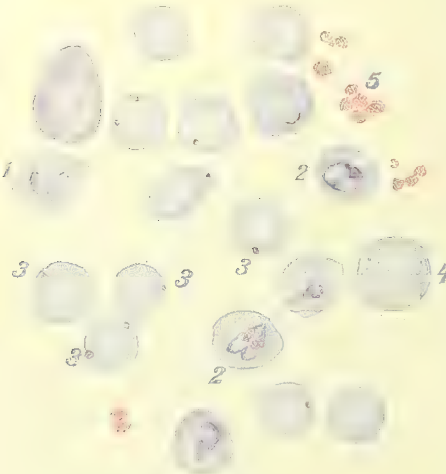


Fig. 27. Mischinfektion von Pirosoma bigeminum und Anaplasma marginale.

Verschiedentlich werden Formen gefunden, die eine Zweiteilung vermuten lassen, vornehmlich in solchen Fällen, die sich durch rasche Vermehrung der Randkörperchen auszeichnen. Dann werden sogar 3—4 Körperchen in einer Blutzelle gefunden.

Im ungefärbten Präparat sind sie höchstens als vereinzelte blasse Punkte oder Erhebungen am äußersten Rande des Blutkörperchens zu sehen. Die Versuche von Sieber und Referenten mit taurocholsaurem Natrium zeigten, daß nur die Randzone der „marginal points“, nicht aber die Zentralpunkte aufgelöst werden. Die „Plastinsubstanz“ soll nach Zusatz von Chinin, Saponin und konzentrierter Kochsalzlösung leicht aufquellen. Sieber konnte sie in feucht und trocken fixierten Blutausstrichen sehr leicht nach Giemsa oder mit Trichromin nach Betegh, mit Methylenblau, Wasserblau und Safranin, mit Hämotoxylin aber nur schlecht färben. Mit der feuchten Giemsamethode, nach der Methode von Heidenhain und mit Löfflers Geißelbeize glaubte Sieber einen oder zwei kleine Zentralkörper, umgeben von einer mantelförmigen, homogenen, hellgefärbten Hülle dargestellt zu haben. Diese kleinen zentralen „Innenkörper“, wie er sie nannte, wurden dann von ihm mit den hantelförmigen Innen-Initialkörperchen der Chlamydozoen von v. Prowazek verglichen.

Referent konnte die von Sieber gemachten Angaben für Amerika größtenteils bestätigen; doch ist es ihm in keinem Falle gelungen, die Zentralkörper in beweisender Form zur Darstellung zu bringen. *Für praktische Bedürfnisse gibt die einfache Giemsafärbung wohl die besten Resultate.*

Neuerdings beschreibt Theiler ein „Anaplasma, varietas centrale“ und ein „A., var. marginale“ (s. u.).

Gleichzeitig mit dem steten Zunehmen der Randkörperchen fällt eine lebhafte Vermehrung der Blutplättchen, Anisocytose und Poikilocytose auf und am 6.—8. Tage tritt Polychromasie und Basophilie der Erythrocyten hinzu. Ungefähr am 10.—12. Tage, wenn ein Rückgang der Parasiten deutlich wird, treten bei gesteigerter eosino- und oxyphiler Leukocytose Normoblasten und Megaloblasten auf. Unter zunehmender Oligocythämie kann dann der Tod der Tiere erfolgen. In Fällen, die ausheilen, bessert sich langsam das Blutbild. Am

20.—30. Tage nach ihrem ersten Auftreten verschwinden die „marginal points“ völlig.

Sind nun diese Randkörperchen wirklich Parasiten oder gehören sie zu den Blutveränderungen, wie sie bei Anämien gefunden werden?

Aetiologie. Theiler & Sieber glaubten durch Beobachtungen im Felde, Verimpfungsversuche, parasitologische Untersuchungen und durch Vergleichen der in der Literatur niedergelegten Tatsachen den Beweis geliefert zu haben, daß jene chromatophilen Punkte protozoischer Natur seien. Sie nannten diesen Parasiten „Anaplasma marginale“. Nach Theiler soll der Parasit nur die chromatische Substanz eines phylogenetisch zurückgebildeten Organismus darstellen. Das eingebüßte Protoplasma wird durch die Funktionen der Wirtszelle ersetzt.

Gilruth, Sidney & Dodd, Jowett, Bruce, Knuth und Referent bezweifeln die Parasitennatur, da von ihnen auch in anderen Tieren ähnliche Kugeln gefunden wurden. Von Smith & Kilborne, Kolle & Knuth sind die Randkörperchen als Entwickelungsstadien der Pirosoma bigeminum betrachtet worden.

Bruce und seine Mitarbeiter vertreten die Ansicht, daß die Randkörperchen Zelleinschlüsse oder Kernreste sind. Referent kann die Angaben von Jowett in bezug auf das häufige Vorkommen von Randkörperchen-ähnlichen Gebilden bei Katzen, die an Rotz oder Trypanosomen verendeten, bestätigen. Die Arbeiten von Schilling-Torgau stützen und ergänzen diese Befunde. Morphologisch können die Gebilde auch mit den Howell-Schmauchschen Körpern verglichen werden.

Schilling-Torgau weist auf die Aehnlichkeit der Randkörperchen, wie sie bei anderen Anämien, vornehmlich des Meerschweinchens, auftreten, hin. Kapselkörper plus Zentren des Erythrocyten bilden nämlich in „degenerativ beeinflußten Regenerationserscheinungen“ des Blutes „anaplasmaähnliche“ Randkörperchen, die, wie Schilling-Torgau angibt, vielfach für Parasiten gehalten werden. — Die Untersuchungen des Referenten am Knochenmark von Rindern, die sich im Inkubationsstadium der „Anaplasmosis“ befanden, scheinen diese Angaben zu stützen.

Auf Grund der vorhandenen Untersuchungen und Beobachtungen muß gefolgert werden, daß die Parasitennatur, oder besser gesagt, die Protozoennatur des „Anaplasma marginale“ in keiner Weise bewiesen ist.

Werden importierte, gegen Hämoglobinurie in England immunisierte Rinder in Südafrika mit Blut, das von einem afrikanischen Rind genommen wird, geimpft, so erscheinen gewöhnlich nach einer Inkubationszeit von 23—25 Tagen gleichzeitig mit hohem Fieber die „Randkörperchen“ im Blut. Dieselben verweilen gewöhnlich 10 bis 20 Tage im Blut, um dann allmählich wieder zu verschwinden, falls das Tier nicht an der eintretenden Anämie zugrunde gegangen ist. Wird Blut eines afrikanischen Rindes auf ein englisches, nicht vorbehandeltes verimpft, so tritt gewöhnlich ein typischer Anfall von Texasfieber ein. Ungefähr 10—20 Tage nachher erscheinen die „Anaplasmen“ wie oben beschrieben. Während nun bis dahin Anaplasmen immer nur im Anschluß an eine Infektion mit Texasfieber beobachtet worden waren, gelang es Theiler bisher bei einem Rind (790), eine Rein-Infektion mit „Anaplasma“ zu finden. Ferner

hat Theiler bei Kälbern aus dem Karoo (Kapkolonie) gelegentlich Reininfektionen mit „Anaplasma“ beobachtet. Durch Immunitätsprüfungen glaubt Theiler dann endlich bewiesen zu haben, daß die Krankheit „Anaplasmosis“ von derjenigen durch P. bigeminum hervorgerufenen wirklich abgetrennt werden müsse. Leider sind aber diesen Versuchen nicht die nötigen Virulenzkontrollen beigegeben; da die Reaktionen „so milde“ verliefen, daß sie „offenbar ohne Gebrauch des Thermometers und Mikroskopes“ übersehen worden wären, so wird es doch wieder fraglich, ob man diesen Versuchen so große Bedeutung wirklich zugestehen kann, wie dies Theiler tat.

Der Referent hat in Amerika Fälle beobachtet, wo mit dem Thermometer keine Reaktion, wohl aber nach stundenlangem Suchen in vielen Blutausstrichen einige P. bigemina gefunden wurden. Eine 10-jährige Ayreshirekuh z. B., infiziert mit Blut von einem Texasfieberfall aus Florida, entwickelte nach 26 Tagen eine überaus schwere „Anaplasma“infektion und verendete am 33. Tage. Wären die Blutuntersuchungen wie gewöhnlich ausgeführt worden, so würde auch in diesem Falle eine „Rein-Infektion“ mit „Anaplasma“ konstatiert worden sein. Das Blut, durch weitere sechs Kälber geführt, lieferte ähnliche Resultate, mit der Ausnahme, daß die erzeugte „Anaplasmosis“ bei diesen jungen Tieren niemals tödlich verlief. Die P.-bigeminum-Infektion wurde niemals mit dem Thermometer, wohl aber nach mühevollem Suchen mit dem Mikroskop nachgewiesen. Da diese Versuche in einer absolut zeckenfreien Gegend, und mit Rindern, die niemals mit Zecken in Berührung kamen, im Winter ausgeführt wurden, so ist der Referent nicht in der Lage, die Ansicht Theilers zu unterstützen. Die Auffassung Theilers, daß die „Anaplasmosis“ nicht mit der Texasfiebererkrankung zusammenhängt, ist also noch nicht bestätigt worden.

Künstliche Uebertragung. Durch subkutane, intravenöse oder intraperitoneale Verimpfung von Blut, das die Randkörperchen enthält, gelingt es leicht nach einer Inkubationszeit von 25—28 Tagen in empfänglichen Rindern eine Erkrankung, die durch das Vorhandensein von Randkörperchen und Blutveränderungen ausgezeichnet ist, hervorzurufen. Rinder, die in texasfieberfreien Gegenden gezüchtet wurden, sind hoch empfänglich. Die Uebertragung auf andere Tierarten ist niemals gelungen. Die Rinder in Südafrika sind weit weniger empfänglich als importierte englische. Kälber werden dort gewöhnlich kurz nach der Geburt infiziert und können vielleicht auch infolge „Anaplasmosis“ schwer in ihrem Wachstum gehindert werden. Daß das Alter und die Rasse einen Einfluß auf die Empfänglichkeit hat, ist aus den Texasfieberuntersuchungen zur Genüge bekannt.

Berkefeldfiltrate des Blutes, das sehr reich an Randkörperchen war, haben in keinem Falle die Krankheit erzeugt (K. F. Meyer 2 Versuche, Theiler 1 Versuch.

Natürliche Uebertragung. Nach den Untersuchungen Theilers soll das „Anaplasma marginale“ durch die blaue Zecke (Boophilus decoloratus) und die schwarze Zecke (Rhipicephalus simus) übertragen werden; die Inkubationszeit betrug in einem Experiment 72 Tage und hatte einen sehr milden Verlauf. Leider liegen keine weiteren Berichte über die Versuche Theilers vor.

Klinische Symptome. Nach den Beobachtungen von Smith & Kilborne, Knuth, Theiler und dem Referenten, an natür-

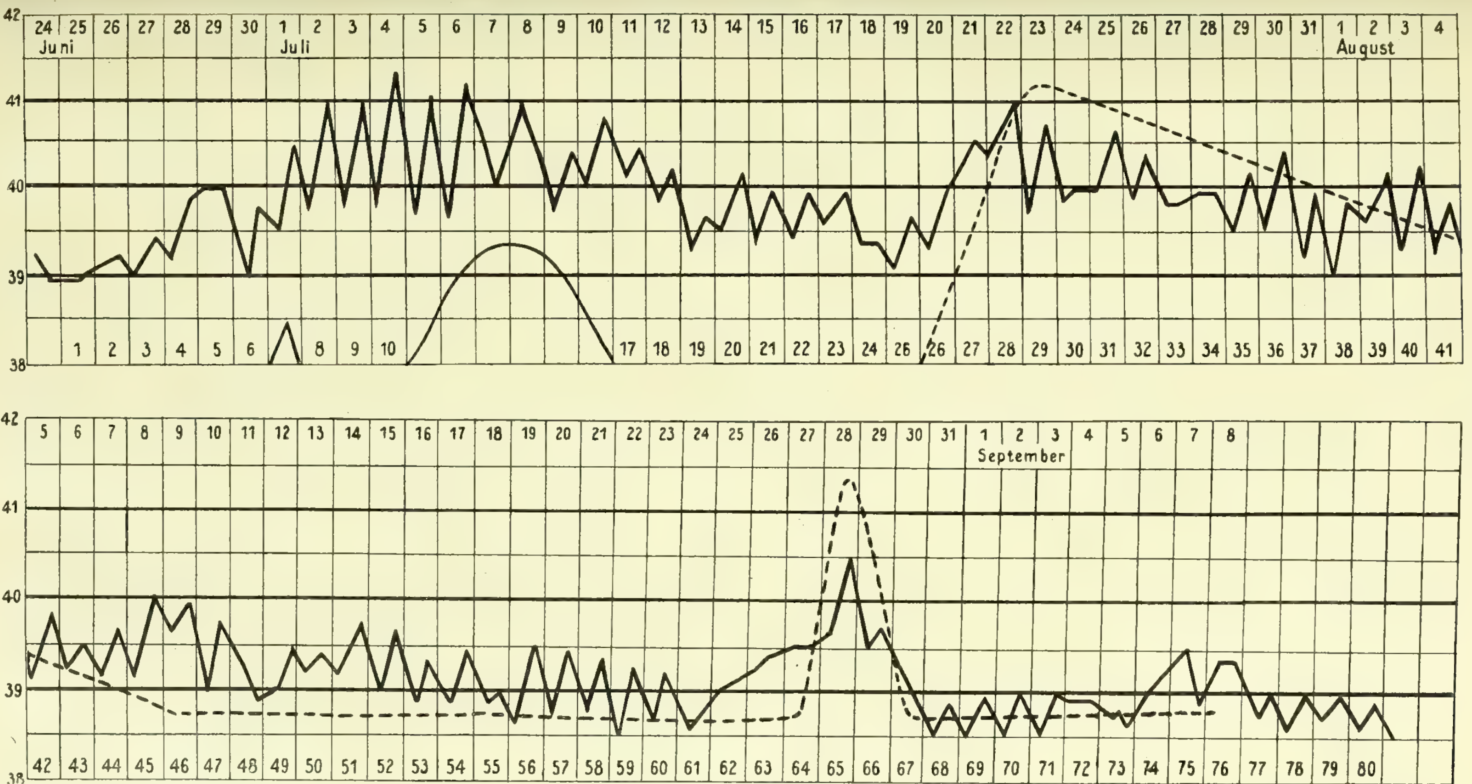


Fig. 28. Infektion eines Rindes mit Texasfieber und „Anaplasma marginale“. ——— Pirosoma bigeminum. ...... Anaplasma marginale.

lich erkrankten und Experimentaltieren sind nach einer Inkubationszeit von 16—32 Tagen die ersten Symptome hohes Fieber, das jedoch auf den Allgemeinzustand des Tieres in den ersten Tagen keinen wahrnehmbaren Einfluß hat. Die Inkubationszeit hängt bei Blutinjektionen von der Zahl der Randkörperchen im Impfmaterial ab. Junge Tiere zeigen gewöhnlich nur geringes Fieber, und ihr Allgemeinzustand würde zweifellos keine Erkrankung verraten.

Bei alten Tieren, bei welchen die Krankheit gewöhnlich mit Tod endet, wird mangelhafte Freßlust, rasch fortschreitende Abmagerung beobachtet. Die Haut ist trocken und in der Mehrzahl der Fälle deutlich gelblich verfärbt. Die sichtbaren Schleimhäute des Kopfes werden blaß, beinahe weiß, oder leicht ikterisch. Gelegentlich findet man Oedeme an Hals, Triel etc., Speichelfluß, manchmal Verstopfung, gefolgt von diarrhoischen Entleerungen eines jeweils stark gallenreichen und mit Blutflocken vermischten Kotes, Puls und Atmung ist beschleunigt und, wie Theiler angibt, manchmal von auffallendem Stöhnen begleitet. Der Harn ist klar, gewöhnlich dunkelgelb, reich an Gallensalzen, jedoch enthält er niemals Blutfarbstoff. Muskelzittern, auffallende Reizzustände der Gehirnrinde in Form von tonisch-klonischen Krämpfen der Gliedmaßen kommen vor. Rinder, die die Erkrankung überstehen, erholen sich überaus langsam und noch lange Zeit können die ikterischen Verfärbungen nachgewiesen werden.

Verlauf. Auf Grund der südafrikanischen Versuche scheint es angezeigt, die von Theiler beschriebenen Formen von „Anaplasmosis“ zu unterscheiden:

1. Akute Anaplasmosis mit tödlichem Ausgang. Inkubationszeit 27—32 Tage. Die Tiere verenden in etwa 7—12 Tagen nach dem Fieberanstieg. Gewöhnlich sind über 50 Proz. der roten Blutzellen infiziert und die Anzahl der Erythrocyten ist bis zu $1^1/_2$ Millionen erniedrigt. In Blutausstrichen findet man keine oder nur äußerst selten Normoblasten.

2. Akute Anaplasmosis in Genesung übergehend. Bei Tieren, die während der P.-bigeminum-Infektion hohes Fieber und Parasitenreichtum gezeigt hatten, war die folgende „Anaplasma“-Reaktion und die Zahl der Randkörperchen eine geringe. Fieber bestand nur während 5—8 Tagen. Die Tiere überstanden den Anfall sehr leicht und zeigten selten ausgesprochene Blutläsionen. Theiler sah nur in einem Fall das Auftreten von Normoblasten im Blut.

3. Anaplasmosis in Genesung übergehend. Der Verlauf ist ungefähr 2—3 Wochen, mit hohem Fieber; die Parasiten sollen kurz vor oder bald nach dem Abklingen der Temperaturreaktion gänzlich aus dem Blute verschwinden. Nach den Beobachtungen des Referenten an $1^1/_2$—2-jährigen Tieren bleiben jedoch die Randkörper für mehrere Wochen in großer Anzahl im Blut vorhanden. Das Blutbild entspricht demjenigen einer langdauernden Anämie.

4. Mischinfektionen. Die „Anaplasmosis“ erscheint in der überwiegenden Zahl der Fälle wie ein Texasfieberrückfall. Pirosoma bigeminum erschien zusammen mit dem „Anaplasma“ in zwei Fällen des Referenten nur für eine Zeitspanne von 24 Stunden in großer Anzahl im Blute. In Afrika können Mischinfektionen mit P. mutans, Trypanosoma theileri und Spiro-

chaeta theileri vergesellschaftet vorgefunden werden. Dieser Umstand war wohl die Veranlassung, daß es bis vor kurzem nicht möglich war, die südafrikanische „Galziekte" von anderen Erkrankungen der Rinder scharf abzugrenzen. Die „Galziekte" ist ein komplexer Krankheitsbegriff, der unter praktischen Verhältnissen nur überaus selten als Rein-Infektion auftritt. Durch die Anaplasmosis werden häufig die latenten Infektionen mit P. mutans und Trypanosoma und Spirillum theileri wieder manifest, so daß diese Parasiten mit den Randkörperchen zusammen sehr häufig im Blutbilde erscheinen. Gerade die „Anaplasmosis" scheint ein begünstigendes Moment für das Erscheinen dieser im allgemeinen harmlosen Parasiten zu sein. Solche Fälle sind von Ollwig & Manteufel, Bruce etc. beschrieben worden. Welchen Einfluß sie aber auf den Verlauf der Krankheit haben können, benötigt weiterer Untersuchungen.

Rasches Sinken der Körpertemperatur, Depression und auffallende Schwäche sind prognostisch als bedenklich zu bezeichnen. Das Blutbild allein ist prognostisch nicht entscheidend.

Mortalität. Nach Leipziger sollen die Verluste 10—20 Proz., in einigen Seuchengängen aber bis zu 50 Proz. betragen.

Der pathologisch-anatomische Befund ist der einer hochgradigen Anämie mit Oedemen, leichtem Ikterus und Petechien, hochgradiger Schwellung der Leber und der Milz, also nahezu identisch mit den Veränderungen des Texasfiebers. Auch die mikroskopischen Befunde sind die gleichen.

Immunität. Tiere, die von Erkrankung durch „Anaplasma" genesen sind, behalten das Virus in ihrem Körper, dienen also als Virusreservoir. Das Blut von solchen Tieren auf empfängliche Tiere verimpft, wird eine „perniziöse Anämie mit Randkörperchen" hervorrufen.

Die Resistenz gegen eine Superinfektion ist nach Theiler und nach den Beobachtungen des Referenten abweichend von derjenigen bei Texasfieber: Tiere, die einmal „Anaplasmosis" überstanden haben, können erfolgreich zum zweiten Male infiziert werden. Gewöhnlich ist jedoch die zweite Reaktion auffallend milde und niemals tödlich. Theiler hat kürzlich bei Rindern mit „Anaplasma centrale", das sich nach seinen Untersuchungen durch einen überaus milden Krankheitsverlauf auszeichnet, eine Resistenzerhöhung gegen eine Anaplasma-marginale-Infektion erzeugt; fünf Rinder zeigten bei Reinfektion eine milde Anaplasmaerkrankung. Doch fehlt in diesen Experimenten die Virulenzkontrolle des Ausgangsblutes. Nach den Untersuchungen des Referenten wird nämlich ein hochvirulenter „Anaplasmastamm" gelegentlich durch Passage deutlich abgeschwächt. Nach den Versuchen von Theiler schützt eine Immunität gegen Texasfieber nicht gegen die perniziöse Anämie. Auch scheint nach neueren Untersuchungen Theilers das Umgekehrte nicht der Fall zu sein, denn von 9 Rindern, gegen „Anaplasma" immunisiert, wiesen 8, teils mit Texasfieber- oder Redwaterblut injiziert, teils mit infizierten Zecken besetzt, Parasiten während einer deutlichen Fieberreaktion in ihrem Blute auf. Daß die perniziöse Anämie auch wieder andere Blutparasiten, wie Spirochäten und Trypanosoma theileri ins Blutbild zurückrufen kann, ist schon von Theiler bebeobachtet worden.

Prophylaxis. Für die Verhütung und Behandlung der perniziösen Anämie gelten die gleichen Regeln, die für das Texasfieber angenommen wurden.

Schutzimpfung. Theiler empfiehlt auf Grund seiner Versuche mit dem „Anaplasma var. centrale", das einen sehr gutartigen Krankheitsverlauf hervorrief, die simultane Schutzimpfung mit Redwater und „Anaplasmosis". Zu diesem Zweck werden Rinder mit je 5 ccm Blut, das P. bigeminum, und 5 ccm Blut, das „Anaplasma varietas centrale" in Rein-Infektion enthält, subkutan geimpft. Die sich einstellende, oft sehr starke Redwaterreaktion wird durch Trypanblau therapeutisch kontrolliert. Während dieser Zeit sollten die Tiere im Stalle oder unter Kontrolle gehalten werden; später können sie während der „Anaplasmosisinfektion" ohne Gefahr auf die Weide gebracht werden. Von 34 englischen importierten Rindern, die auf diese Weise immunisiert wurden, verendete kein einziges an „Anaplasmosis", nachdem sie der natürlichen Infektion im Buschfeld Südafrikas für ein Jahr ausgesetzt worden waren. Die Immunität scheint eine solide zu sein.

Diese Angaben bestätigen wohl die Resultate in Amerika, die durch Immunisation mit Blut von ausgelesenen Texasfieberfällen erzielt wurden. Enthält nämlich das Impfblut P. bigem. und im Sinne Theilers „schwach virulente" Anaplasma var. centrale, wie dies empirisch von amerikanischen Forschern und in Versuchen des Referenten kürzlich beobachtet wurde, so kann man mit dem Blut eines einzigen Tieres eine absolute Immunität in ähnlicher Weise wie durch die Methode Theilers erzeugen. Hat man einmal ein Rind gefunden, das eine genau bestimmte P.-bigeminum- und Anaplasmavirulenz besitzt, so kann dies immer als Quelle von Impfblut dienen. Weitere Untersuchungen in der Vereinfachung dieses Impfverfahrens sind nötig.

Literatur.

Balfour, A., Anaplasmosis of Donkeys. Journ. comp. path. and therap., Vol. 24, Nr. 1, p. 44—47, **1911**.

Bruce, D., and others, Note on Amakebe, a disease of calves in Uganda. The official gazette of the Uganda protectorate, Vol. 2, p. 390, **1909**. Proceedings of the R. Society, Serie B, Vol. 82, Nr. B 555.

Dschunkowsky & Luhs, Die Piroplasmosis der Rinder. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, **1904**.

Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes, 4. Aufl., S. 188.

Gilruth, J. A., Sidney, G., & Dodd, S., Observations on the occurrence in the blood of various animals of bodies apparently identical with Anaplasma marginale Theiler **1910**. Parasitology, Vol. 4, Nr. 1, **1911**.

Jowett, W., Some observations on the subject of marginal points. Journ. comp. path. and therap., Vol. 24, Nr. 1, p. 40—44, **1911**.

Kolle, W., Ueber einen neuen Parasiten im Blute des Rindes in Südafrika. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 27, H. 1.

Kolle, W., & Turner, Ueber Schutzimpfung und Heilserum bei Rinderpest. Ebd., H. 2, S. 98.

Knuth, P., Experimentelle Studien über das Texasfieber der Rinder in den La-Plata-Staaten. Diss. Berlin.

Lichtenheld, G., Durch Piroplasmen verursachte Krankheiten beim Rinde. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 65, S. 387, **1910**.

Leipziger, Gallenseuche. Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1910**, S. 150.

Mack, W. B., Intracellular bodies associated with equine anemia. Proc. of the Amer. veterinary ass., **1911**.

Meyer, K. F., Stenographisches Protokoll der Versammlung der United States Live Stock sanitary ass., Chicago, Dec. **1911**.

Schilling-Torgau, V., Ueber die Bedeutung neuerer hämatologischer Befunde und Methoden für die Tropenkrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Beiheft, Bd. 16, H. 1.
Sieber, H., Ueber Anaplasma marginale theileri. Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, Bd. 9, H. 5, S. 279—302, 1911.
Smith & Kilborne, Texasfever. 8th and 9th Report of the bureau of Animal Industry.
Spreull, J., Note on the occurrence of "marginal points" or a new intracorpuscular parasite in the blood of cattle in South Africa. Journ. comp. path. and therap., Vol. 22, Nr. 4, p. 354—357, 1909.
Springefeldt, F., Rindermalaria, Malaria, Bd. 1, H. 3, S. 139. Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete für das Jahr 1907—1908.
— Anaplasma marginale und Piroplasma mutans etc. Berl. tierärztl. Wochenschr., Jahrg. 27, Nr. 14, S. 44—47, 1911.
Theiler, A., Anaplasma marginale. Rep. govt. vet. bacteriologist, 1908—1909. Siehe auch Rep. govt. vet. bact. 1906—1908.
— Bull. soc. patholog. exot., Mars 1910, p. 135—137.
— Transvaal agric. journ., Vol. 8, Nr. 31, p. 423—435, 1910.
— Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, Bd. 8, H. 1, S. 39—62, 1910.
— Journ. comp. path. and therap., 1910.
— Experiments with English and South African Reedwater. Journ. tropic. vet. sc., Vol. 4, Nr. 1, p. 39—42, 1909.
— Weitere Untersuchungen über Anaplasmosis der Rinder und deren Schutzimpfung. Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, Bd. 11, H. 3/4, S. 193—207, 1911.
— Das Trypanblau und Trypanrot in der Behandlung der Piroplasmen und deren praktische und theoretische Bedeutung. Ebd., Bd. 11, H. 5, S. 305—320, 1912.

---

8. Afrikanisches Küstenfieber.

(Küstenfieber, East Coast Fever, Rhodesian-Redwater, Tick Fever, la fièvre de la côte australe.)

Von

Prof. Dr. **K. F. Meyer,**
Philadelphia.

Geschichtliches. Koch fand im Jahre 1897 in Dar-es-Salam bei Rindern eine Pirosomen-Infektion, deren Erreger mit dem Pirosoma bigeminum der amerikanischen Forscher Smith & Kilborne identisch zu sein schienen; aber er erwähnte bereits damals, daß jene Parasiten in den tödlich verlaufenden Fällen auffallend klein und bakterienähnlich seien, und gelegentlich charakteristische Ring- oder Kreuzformen annähmen. Koch glaubte, daß sie Entwickelungsformen der birnförmigen Pirosomen seien. Im folgenden Jahre versuchte Koch in den Usambara-Bergen mit Zeckenlarven die Krankheit auf gesunde Tiere zu übertragen, in keinem Fall ist ihm dies gelungen. Seine Experimente wurden damals nicht weiter fortgesetzt; dies muß als ein unglücklicher Zufall bezeichnet werden, es wäre ihm nämlich wahrscheinlich schon damals gelungen, zu zeigen, daß die Krankheit, die er im Inneren des Landes an sechs Ochsen erzeugt hatte, nichts mit der Krankheit entlang der Küste (dem Texasfieber) gemein hatte.

Im Jahre 1901 nun brach in Rhodesia eine schwere Epizootie unter den Rindern aus. Durch Berichte im Besitze von C. E. Gray ist erwiesen, daß einige Monate vor November 1901 Rinder von Deutsch-Ostafrika über Beira nach Umtali gebracht und dort teils geschlachtet, teils nach Salisbury weiterverschickt wurden. Sowohl in Umtali, als auch in Salisbury wurden diese Tiere zum Grasen auf die öffentlichen Weiden getrieben. Wohl verendeten mehrere Tiere auf diesen Weiden, doch war der Verlust ein so geringer, und war das Krankheitsbild mit seinen Sektionsbefunden so ähnlich demjenigen des Texas-

fiebers, daß dem Tod dieser Tiere keine weitere Beachtung geschenkt wurde. Im November 1901 wurden ungefähr 1000 Stück Rinder von Cecil Rhodes in Neu-Südwales angekauft und in Beira gelandet, mußten aber wegen einer Unterbrechung der Eisenbahnverbindung infolge Ueberschwemmung längere Zeit auf den Weiden von Beira verweilen. Viele Tiere verendeten dort an Texasfieber. Durch die Nachforschungen des Referenten (im Jahre 1910), kann als festgestellt betrachtet werden, daß das Küstenfieber in der Umgebung von Beira unbekannt ist. Bei der ersten Gelegenheit wurde dann die Herde nach Umtali geschickt, dort starb beinahe die ganze Herde aus. Da die Tiere getrennt von den Herden der dortigen Farmer in Umtali gehalten wurden, so schrieb man den Verlust der importierten Rinder dem Umstande zu, daß sie sich nicht an die klimatischen Verhältnisse gewöhnen könnten. Diese Erklärung wurde aber zunichte gemacht, als im folgenden Sommer auch eingeborene Rinder auf den Wiesen, auf welchen die australischen Rinder geweidet hatten, anfingen zu sterben. Beinahe gleichzeitig mit dem Seuchenausbruch in Umtali setzte ein Sterben unter den Rindern in der Nähe von Salisbury ein, wie man annahm, an Texasfieber. In der Nähe von Umtali fielen nun Gray Veränderungen der Nieren und Lungen von Rindern, welche an der fraglichen Krankheit umgestanden waren, auf. Die Lungenbefunde hatten Aehnlichkeit mit denjenigen der afrikanischen Pferdesterbe. Im Blute aber wurden die bekannten Pirosomen und in einzelnen Fällen charakteristische Hämoglobinurie beobachtet, die Diagnose also auf Texasfieber gestellt. Alle therapeutischen Eingriffe mit Karbolsäure, Chinin, Kalomel, Leinöl und anderen Medizinen waren wirkungslos.

Wegen der großen Verluste berief die rhodesische Regierung Mr. Robertson, tierärztlichen Bakteriologen der Kapkolonie, der zu folgenden Schlüssen kam:

Die Seuche unter dem Rindvieh in der Nähe von Salisbury und Umtali ist durch das Texasfieber hervorgerufen. Sie unterscheidet sich aber von allen vorher beobachteten Seuchen durch die Schwere des Ausbruches mit hoher Mortalität unter den infizierten Herden; durch die Tatsache, daß junge Tiere, welche auf infizierten Wiesen geboren und gezüchtet wurden, von der Krankheit befallen werden und der Seuche erliegen; durch die Tatsache, daß eine einzige Attacke dieser Krankheit keine Immunität zurückließ; durch auffallend charakteristische Veränderungen in Lungen und Nieren (in 30 Proz. der Fälle); endlich durch die große Unsicherheit, eine Immunität durch die Methoden, wie sie in Amerika und der Kapkolonie geübt wurden, in gesunden Rindern zu erzeugen.

In der Folge wurden die Ansichten der genannten Tierärzte allenthalben von den Tierärzten der Kapkolonie, Natal etc. bestätigt.

Da, wie oben erwähnt, zuerst die importierten Tiere verendet waren, war man allgemein der Ansicht, daß das Texasfieber durch das sehr empfindliche australische Vieh so in seiner Virulenz verändert worden sei, daß selbst das gegen das gewöhnliche Texasfieber immune einheimische Rind der Infektion unterliege. Als einziges Mittel zur Bekämpfung wurde schließlich die Anwendung von Zeckenbädern entlang den Transportstraßen empfohlen, aber auch diese erwiesen sich als machtlos.

Entlang den Transportwegen verbreitete sich die Krankheit nach Transvaal und verursachte gewaltigen Schaden.

In dieser Notlage rief die vereinigte Regierung von Südafrika Robert Koch zur Hülfe. Er traf im Februar 1903 in Beira ein, und schon im März veröffentlichte er seinen ersten Bericht. Koch trennte die neue Krankheit, die er Küstenfieber nannte, von dem Texasfieber aus folgenden Gründen:

1. Die Krankheit kann nicht, wie das Texasfieber, durch Verimpfung von Blut auf empfängliche Tiere übertragen werden.

2. Die Küstenfieberparasiten sind in den ersten Tagen der Krankheit ringförmig und sehr klein.

In vier Berichten hat Koch sich ausführlich über die Unterschiede des Texasfieber vom Küstenfieber und alle zugehörigen Fragen ausgesprochen. Leider wurde er zu früh von seinem Wirkungsfelde abberufen, und mußte unvollständige Experimente hinterlassen. Diesem Umstand allein ist es zuzuschreiben, daß die Ansichten Kochs über seine Immunisierungsmethode, und über die Verbreitung der Krankheit durch die Zecken, später nach verschiedenen Richtungen hin geändert werden mußten.

Nachdem im Jahre 1904 durch eine Versammlung der südafrikanischen Tierärzte die Resolution gefaßt wurde, daß die Impfmethode Kochs gegen Küstenfieber die weitere Verbreitung der Krankheit nicht hinanthalten könne, wurde durch die Untersuchungen von Stockmann, Theiler und Lounsbury festgestellt, daß vier verschiedene Zeckenarten an der Verbreitung der Krankheit

beteiligt sind. Diese Erkenntnis ermöglichte es dann, die Bekämpfung des Küstenfiebers auf einer wissenschaftlichen Grundlage in Angriff zu nehmen.

Die vielen Versuche THEILERs befestigten die Ansicht KOCHs, daß das Küstenfieber eine Krankheit sui generis sei. Die Arbeiten der nächsten Jahre veranlaßten THEILER ein zweites, schon von KOCH und seinen Mitarbeitern gesehenes, aber nicht erkanntes Pirosoma, Pirosoma mutans, abzutrennen. Die Untersuchungen LICHTENHELDS in Deutsch-Ostafrika 1908, BRUCES u. a. in Britisch-Ostafrika 1909 brachten Beiträge zur geographischen Verbreitung und zur Immunitätsfrage der Küstenfiebers. Durch die Untersuchungen von MEYER und hauptsächlich GONDER 1910 und 1911 wurde der Entwickelungszyklus des Pirosoma parvum größtenteils aufgeklärt. Eine systematische Untersuchung des hämolymphatischen Systems während der Inkubationszeit ermöglichte im Jahre 1908 dem Referenten, den Zeitpunkt zu finden, in welchem durch Ueberimpfung der Organe erkrankter Tiere das Küstenfieber künstlich übertragen werden kann. Diese Untersuchungen gaben dann zu Versuchen über die Immunitätsverhältnisse Anlaß.

ROBERTSON hat im Jahre 1906 die Ansicht vertreten, daß das Küstenfieber durch einen ultravisiblen Mikroorganismus hervorgerufen sei. Diese Ansicht wurde dann auch von FÜLLEBORN, OLLWIG & M. MAYER vertreten. Die Untersuchungen von GONDER bewiesen jedoch das Gegenteil; die Ansicht der genannten Forscher war immerhin erklärlich, da man größtenteils an afrikanischen Rindern experimentierte, und somit Pirosoma-mutans-Infektionen niemals ausgeschlossen waren.

Geographische Verbreitung. Das echte Küstenfieber kommt nur auf dem afrikanischen Erdteil vor. Ursprünglich eine latente Seuche in den Küstenbezirken von Ostafrika, hat sich die Krankheit langsam von den verschiedenen Häfen der ostafrikanischen Küste aus, entlang den Transportlinien, über Rhodesia, Britisch-Ostafrika, Nyassaland, Transvaal, Natal und Kapkolonie verbreitet. Nach den Beobachtungen des Referenten sind in den letzten Jahren die Ausbrüche in Transvaal seltener geworden; im Jahre 1904—05 verendeten 7959 Tiere und ungefähr 500 Farmen waren als verseucht erklärt. 1906—07 waren 63 Farmen, 1907—08 142 Farmen infiziert*).

Eine dem Küstenfieber nahe verwandte Pirosomose wurde durch DSCHUNKOWSKY und LUHS in Transkaukasien ermittelt und als „tropische" Pirosomose bezeichnet. Ob es sich dabei um echtes Küstenfieber, um eine Varietät dieser Infektion, oder um eine andere Pirosomose handelt, ist noch nicht geklärt. Die beiden erwähnten Autoren haben im Drüsensaft auch Gebilde gefunden, die von den typischen „KOCHschen Plasmakugeln" nicht zu unterscheiden sind. Auch KLEINE hat solche Gebilde bei der russischen und ägyptischen Seuche gesehen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen südafrikanischer und transkaukasischer Form ist der, daß diese durch Blutüberimpfung in der Mehrzahl der Fälle übertragen werden kann, jene aber nicht; Referent konnte ferner feststellen, daß die Degeneration der Kapillarendothelien und daran anschließend Blutungen usw. beim Küstenfieber in allen Organen vorkommen, während sie bei der „tropischen" Pirosomose nur im Auge und in der Zunge zu finden sind. THEILER, GONDER und LICHTENHELD nehmen an, daß es sich in Transkaukasien um eine Doppelinfektion mit echtem Küsten-

*) Die scheinbare Zunahme im Jahre 1908 ist dem Umstand zuzuschreiben, daß entlang der Grenze von Natal, wo die Regierung absolut machtlos der Seuche gegenüber steht, kleinere Ausbrüche in den Eingeborenen-Kraals infolge verschärfter Kontrolle festgestellt wurden. Ja, auf verschiedenen Farmen, die für Monate, und sogar Jahre als verdächtig betrachtet wurden, mußten infolge neueingeführter diagnostischer Methoden mehrere Bezirke unter Quarantäne gestellt werden.

fieber und einem dem Pirosoma mutans nahestehenden Parasiten (Pirosoma annulatum) handle. Bitter, Tartakowsky und Rob. Koch dagegen trennen das transkaukasische vom echten Küstenfieber.

In Aegypten und im Sudan kommen ähnliche Krankheitsformen unter den Rindern, gleichfalls von kleinen Pirosomen erzeugt, vor (Bitter, Dreyer, Ducloux).

Springefeldt beobachtete in Kamerun, Eggebrecht in China eine Krankheit, die mit dem Küstenfieber Aehnlichkeit hat, auch sind Kochsche Kugeln von diesen Forschern beschrieben worden. Es muß jedoch weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, zu entscheiden, ob es sich wirklich um Küstenfieber handelt, oder nur um verwandte Rinderseuchen.

Bisher ist Theileria parva nur beim Rinde beobachtet worden. Nur Lichtenheld hat bei einer Elenantilope ganz ähnliche Gebilde in der Milz gefunden. Sollte sich dieser Befund bestätigen lassen, so wäre er für die Verbreitung der Seuche und vor allem für ihre Bekämpfung von größter Bedeutung.

Aetiologie. Robert Koch war der erste, welcher den Erreger des Küstenfiebers, das Pirosoma parvum (Theiler) [Babesia, Theileria parva, Lympho-haematozytozoon parvum (Meyer)], sowie dessen charakteristische Entwickelungsformen in den Organen beschrieb und in vorzüglichen Tafeln abbildete. Er beschrieb in seinem ersten Bericht den Parasiten als ein Gebilde, aus Protoplasma und Chromatin bestehend, in Form kleiner Punkte und Ringe in den Erythrocyten (s. Taf. II). Außerdem erwähnt er kugelförmige Gebilde, welche aus blau gefärbtem Plasma bestehen und Chromatinkörper enthalten, die zur frühen Diagnose der Krankheit bei geschlachteten Tieren mit Vorteil verwendet werden können. Koch vermutete, daß diese „Plasmakugeln“ Vermehrungsformen des Parasiten seien. Lichtenheld, Kleine und Walker haben die Angaben Kochs bestätigt und weitere Beiträge zur Frage der Bedeutung dieser Gebilde geliefert. Allgemein wurde die Auffassung Kochs von der Natur der Kugeln als Entwickelungsstadien des Parasiten akzeptiert. Nur Martin Mayer, Ollwig und Fülleborn sprachen die Ansicht aus, daß die „Plasmakugeln“ den Zelleinschlüssen, wie sie bei den durch invisible Erreger hervorgerufenen Krankheiten vorgefunden werden, ähnlich seien. Kleine vertrat den Standpunkt, daß die Kugeln spezifisch und der Schizogonie anderer Blutparasiten zu analogosieren seien. Das Vorkommen von ähnlichen Kugeln für die russische Rinderseuche wurde von Dschunkowsky, für eine Krankheit der Kälber in Uganda von Sir David Bruce und Lichtenheld bestätigt. Die Teilung der Plasmakugeln durch Schizogonie, von M. Mayer angezweifelt, wurde im Dezember 1908 vom Referenten ungefärbt in dem Lymphdrüsensaft kranker Tiere beobachtet. Im Anschluß an die positiven Uebertragungsversuche von K. F. Meyer, welche die Spezifizität der Plasmakugeln und deren parasitäre Natur bewiesen, gelang es R. Gonder, die vollständige Entwickelung des Pirosoma parvum zu verfolgen.

A. Morphologie und Entwickelung der Parasiten im Rinde.

In einem von Blutparasiten absolut freien Rind, das mit infizierten Zecken (Rhipicephalus appendiculatus) besetzt wird, werden die ersten Entwickelungs-

formen des Pirosoma parvum ungefähr 12—14 Tage, nachdem die Zecken sich festgebissen haben, gefunden.

Das Material zu solchen Untersuchungen muß durch Punktion einer Lymphdrüse oder der Milz gewonnen werden, deren Technik deshalb an dieser Stelle beschrieben werden soll.

1) Lymphdrüsenpunktion. Da beim Küstenfieber eine akute Lymphadenitis entsteht, so sind die vergrößerten Drüsen leicht zu fühlen; am besten eignen sich die präscapularen und präcrualen (Kniefalte) Lymphdrüsen, die als große Knoten leicht abtastbar sind. Die Haut muß mit Acetonalkohol gründlich desinfiziert werden, die Drüse wird mit einer Hand fixiert und die Nadel mit einem Schlag in die Drüse hineingetrieben; wenn bei etwas stärkerer Kompression keine Lymphe durch den Nadelkanal ausgepreßt wird, so aspiriert eine angesetzte Spritze genügend Material für viele Ausstriche. Absolut trockene, starke Hohlnadeln, völlig trockene Spritze verwenden! Den Stichkanal verstreicht man mit Jodoform- oder Sublimatkollodium.

2) Milzpunktion. Am stehenden Tiere werden die Haare zwischen der 11. und 12. Rippe auf der Höhe der Horizontallinie des Tuber coxae rasiert und mit Alkohol abgerieben, dann ein kleiner Einschnitt in der Mitte des Intercostalraumes gemacht. Eine starke Nadel, für kleine Rinder ca. 5 cm, für große (Zugochsen) etwa 8—10 cm lang, wird durch die Wunde entlang dem M. longissimus dorsi abwärts und leicht nach vorwärts in die, an dieser Stelle sehr oberflächlich gelegene Milz gestoßen. Wenn die Milz getroffen ist, so fließt oft etwas Blut ab. Die Befestigung der Tiere muß eine sichere sein, denn ein Krümmen des Rückens nach oben oder seitwärts kann eine Punktion geradezu unmöglich machen. Der Inhalt der Nadel oder Spritze wird auf den Objektträger ausgespritzt und die leicht erkenntlichen Pulpateilchen zu Ausstrichen verwendet. Die Wunde wird mit Kollodium geschlossen. Täglich unternommene Punktionen zeigen, daß die Operation keine nachteiligen Folgen hat. Wie ich mich an vielen Fällen durch die Sektion selbst überzeugen konnte, entsteht meistens nur ein kleines Hämatom.

Die Organausstriche werden trocken oder feucht fixiert (Methylalkohol-Aceton, bzw. Sublimatalkohol). Gefärbt wird nach May-Grünwald oder besser nach Giemsa.

Im Punktionssaft aus Milz und Lymphdrüsen findet man kleine runde Gebilde mit einem Kern, extraglobulär oder in den großen Lymphocyten und Endothelien (Taf. II, Fig. 1—9). In den folgenden Tagen vermehren sich diese Gebilde, ihre Kerne teilen sich und sie zerfallen in viele Teilprodukte, entsprechend der Anzahl der Kerne. Auch die intracellulären Entwickelungsformen werden frei, da die Wirtszellen (Lymphocyten) zugrunde gehen. Nach Ansicht des Referenten ist der Parasitismus in der Zelle nicht obligat, sondern sekundärer Natur. Die Verschiedenheit der Entwickelungsstadien in den verschiedenen Zellen wird wohl durch die Widerstandsfähigkeit, bzw. Alter der befallenen Zellen bedingt. Die Entwickelungsformen, die zu Agameten werden (von Gonder als Agamont [Taf. II, Fig. 2a—7a und 2b—7b] bezeichnet), besitzen einen unregelmäßig gestalteten, bröckeligen, schwach färbbaren Kern, ohne Kernmembran, der aber vom Protoplasma scharf getrennt ist. Gelegentlich findet man im Kerne 1—2 Körnchen (Karyosome?). Kurz bevor der Agamont zerfällt, tritt im Kern eine gleichmäßige Wabenstruktur auf. Durch sukzessive amitotische Teilungen des Kernes entsteht ein kugelförmiger Parasit, mit einer großen Anzahl von Kernen, die an der Oberfläche liegen können („Brombeer"- oder „Stechapfelformen" Lichtenhelds). Durch eine wahre Schizogonie (Taf. II, Fig. 6a und b) entstehen daraus die Agameten, die einen deutlichen zweiten Kern aufweisen. Nach Gonder soll das Auftreten eines zweiten Kernes, der einem Blepharoblasten analog ist, auf eine Verwandtschaft mit den Flagellaten hinweisen.

Die Entwickelung der intracellulären Gamonten verläuft in ganz ähnlicher Weise (Taf. II, Fig. 9a und 9b bis 16). Weitgehende Verschiedenheiten nach Form und Größe kommen vor, je nachdem die Parasiten die Lymphocyten mehr oder weniger schädigen, und Organausstriche zeigen in dieser Hinsicht überaus vielgestaltige Bilder. Diese intracellulären Agamonten können besonders in ihren jüngsten Entwickelungsstadien, wenn nach Giemsa gefärbt, mit den azurophilen Granula etwelche Aehnlichkeit haben; genaue Untersuchungen zeigen jedoch, daß das Protoplasma des Parasiten deutlich gegen das Plasma der Wirtszelle abgegrenzt ist. Die Größe der agamogenen Stadien schwankt auffallend. Die jüngsten Formen messen 0,8—1,0 μ, sie wachsen dann auf 1—10 μ, höchstens 15 μ heran.

Nicht alle Zellarten werden von den Parasiten befallen. In der Mehrzahl sind es Endothelzellen der Milz (Koch), mononukleäre Leukocyten, große Lymphocyten (Lymphoblasten); polynukleäre Leukocyten nur dann, wenn durch Bakterieninfektionen die phagocytäre Tätigkeit der polynukleären Leukocyten erhöht worden war. Offenbar werden die Abkömmlinge der lymphatischen Reihe von den Entwickelungsformen des Pirosoma parvum bevorzugt (Ref.).

Pyknotisch und karyorrhektisch veränderte Kerne der Endothelzellen, der mononukleären Leukocyten und Lymphocyten überhaupt (in der Mehrzahl sind es Zellen, die eine oder zwei kleine „Plasmakugeln" enthalten), sind häufig in Organausstrichen zu sehen. Vom Geübten können aber die Figuren, die hierbei entstehen, niemals mit den Kochschen verwechselt werden. Nicht selten sieht man ein Stadium, wo eine Kugel mit mehreren Chromatinteilchen gerade abgestoßen oder abgeschnürt wird. Mit dem Zerfall solcher Zellen geht Hand in Hand eine starke Neubildung; Karyokinesen sind daher häufig.

Zu einer Zeit, wo in den Drüsen bereits zahlreiche Parasiten vorhanden sind, fehlen sie im peripheren Blute noch völlig. Gewöhnlich vergehen 2—3 Tage, ehe in den Blutausstrichen die Parasiten auftreten (K. F. Meyer, Lichtenheld). In vereinzelten Fällen können auch im Blute Lymphocyten und Leukocyten gefunden werden, die einige intracelluläre Agamonten zeigen.

Aus der agamogenen Generation geht nach Gonder eine zweite Generation hervor, die zur Befruchtung bestimmt ist, und die von ihm als gamogene (Tafel II, Fig. 9a und b bis 22) bezeichnet wurde. Die Entwickelung dieser Formen bildet den Abschluß des Lebenszyklus des Parasiten, hierher gehören die bekannten intraglobulären Formen in den roten Blutkörperchen, das Pirosoma parvum. Sie treten gewöhnlich erst 6—8 Tage nach dem ersten Temperaturanstieg in den Organen auf, und ihr Erscheinen ist sehr häufig durch einen kurzen Temperatursturz gekennzeichnet (siehe die Kurven auf S. 550). Bis zu diesem Zeitpunkt werden zweifellos nur Agamonten gebildet. Gelingt es den Schutzkräften des Wirtstieres, der Parasiten bis zu diesem Zeitpunkt Herr zu werden, so wird es die Erkrankung überstehen, und ein kritischer Temperatursturz bezeichnet diesen Vorgang klinisch.

Bevor der Agamont durch Schizogonie Gamonten bildet, machen seine Kerne ein Chromidialstadium durch, was als eine Trennung der vegetativen von der generativen Kernkomponente aufzufassen ist (Fig. 13a und b). Die fertigen Gamonten unterscheiden sich von den unregelmäßig geformten Agamonten durch ihre regelmäßig gestalteten, runden oder ovalen Kerne. Diese färben sich mit allen Kernfarbstoffen viel intensiver als diejenigen der agamogenen Generation. Vitalfarbstoffe färben sie nur dann, wenn die Parasiten im Absterben sind. Die Gamonten entwickeln sich sowohl frei als intracellulär; ihr Wachstum geht bedeutend rascher vor sich, auch schädigen die intracellulären Formen ihre Wirtszelle viel weniger als die Agamonten. Nachdem sich die Gamonten durch sukzessive Teilung (primitive Mitose) vermehrt und vergrößert haben (Tafel II, Fig. 10a—b bis 13a—b), zerfallen sie durch Schizogonie in die charakteristischen Gametocyten, die als Ostküstenfiebererreger oder Pirosoma parvum bekannt sind. Diese Gametocyten gehen seltener aus freien, meist aus intracellulären Gamonten hervor. Häufig kommt es namentlich bei jungen Tieren vor, daß Agamonten innerhalb des Lymphocyten in Gamonten zerfallen, die sich dort weiter entwickeln, so daß sie auf diese Weise eine große Anzahl von Gametocyten produzieren, die dann beim endlichen Zerfall der Wirtszelle frei werden und innerhalb sehr kurzer Zeit das Blut überschwemmen. Bei der Schizogonie der Gamonten bleibt jedesmal ein charakteristischer, runder, nach Giemsa blau gefärbter Restkörper übrig (siehe Fig. 15). Auch hier können beim Zerfall der Lymphocyten Chromatinbrocken und -haufen entstehen, welche Kochsche Plasmakugeln vortäuschen können. Die Größe der Gamonten wechselt von 0,8 μ bis zu Formen, die nahezu 13—15 μ messen. In den kleinen Formen mit wenigen Kernen sieht man häufig dem Hauptkern ein zweites kleines Chromatinkorn angelagert. Die Schizogonie der Gamonten betrifft nicht immer gleichmäßig die ganze Plasmamasse, so daß Gruppen unausgebildeter Gametocyten zurückbleiben können.

Die Gametocyten, welche schnellende Bewegungen ausüben, dringen in die roten Blutkörperchen ein. Anfänglich sind sie birnförmig, später ringförmig oder strecken sich zu gekrümmten oder geknickten Formen aus (s. u.). Um ihre weitere Entwickelung durchzumachen, müssen sie in den Magen der Zecke gelangen. Wie nämlich die Untersuchungen in Südafrika gezeigt haben, ist es unmöglich, eine Infektion eines Rindes durch Blut, das die Gametocyten enthält, hervorzurufen. Uebersteht ein Tier die Krankheit, so verschwinden

diese Gametocyten und ihre Entwickelungsformen aus dem Blute und den Organen, ein solches Rind ist nicht mehr Träger des Parasiten, und erleidet auch keine Rezidive; diese Tatsache, die schon lange bekannt war, erhielt durch die Untersuchungen von Gonder ihre Erklärung, der nachwies, daß eine Parthenogenese bei dem Pirosoma parvum nicht vorkommt. Pirosoma parvum macht also darin eine Ausnahme von allen bekannten Pirosomen. Verfolgt man die Gametocyten in den roten Blutkörperchen, so läßt sich zeigen, daß gelegentlich Gamonten in noch nicht völlig entwickeltem Zustande die Blutkörperchen befallen, und erst in diesen zu Gametocyten ausreifen; dabei entstehen Kreuz- und kommaähnliche Formen. Eine weitere Entwickelung, eine abnorme Beweglichkeit, wie sie von Nuttal, Fantham und Porter beschrieben werden, wurden sowohl von Gonder, als auch von mir gänzlich vermißt. — Alle die beschriebenen Formen werden von Saponin, taurocholsaurem Natrium und Chinin rasch abgetötet bzw. aufgelöst. Zweifellos sind die Parasiten nur den Blutkörperchen angelagert, ähnlich wie bei einer Kalkölemulsion, wo die Kalkteilchen auf den runden Oeltropfen liegen.

Aus den jungen Gametocyten entwickeln sich noch im Blute nach Gonder morphologisch unterscheidbare Formen, die sexuell differenziert sind, die Mikro- und Makrogametocyten.

Der kleine, anfänglich runde Parasit wächst zu einer langen, schmalen Bacillen- oder Stäbchenform, dem Mikrogametocyten, mit stäbchenförmigem, nach Giemsa intensiv rot gefärbtem Hauptkern, und häufig mit einem dem Blepharoblasten analogen zweiten Kern aus (Taf. II, Fig. 16 *M*). Ein anderer Typus wird plump und birnförmig, bekommt ein alveoläres Protoplasma, so daß häufig ringförmige Bilder entstehen; der Kern ist chromatinarm und locker strukturiert; es sind die Makrogametocyten (Fig. 16 *F*).

Diese Formen sind die Endstadien der Entwickelung im Organismus des Rindes, und die folgenden Stadien werden nur in der Zecke beobachtet.

Kultur. Der Referent versuchte die agamogenen und gamogenen Formen zur Weiterentwickelung zu bringen, indem er Punktionssaft von Lymphdrüsen mit zahlreichen gamogenen Formen kurz vor der Schizogonie in das Kondenswasser von Novyschem Blutagar verimpfte. In keinem Fall, auch wenn an Stelle des Blutes Leukocytenemulsionen oder Lymphe oder Herzblut gebraucht wurde, konnte eine Entwickelung festgestellt werden.

B. Morphologie und Entwickelung der Parasiten in der Zecke.

Die Gametocyten wandern, wenn sie in dem Magen der Zecke angelangt sind, in kurzer Zeit ($^1/_2$—1 Stunde, aus dem Blutkörperchen aus, wie dies immer dann beobachtet wird, wenn der Parasit in andere physikalische Verhältnisse gebracht wird. Die Vorstadien der reifen Gametocyten ballen sich zu kleinen Kügelchen zusammen und lösen sich auf. Die von Koch beschriebenen kleinen, mit Strahlen versehenen Körper gehören wohl zu diesen Zerfallsformen. Nur die reifen, völlig ausgebildeten Gametocyten werden zu Gameten.

Der Kern des lebhaft beweglichen, jetzt mit einem spitzen Fortsatz versehenen Mikrogametocyten, lockert sich auf und teilt sich in zwei ungleiche Teile; hierbei wird, wenn dies nicht schon im Blut stattfand, durch inäquale Teilung ein Blepharoplast geformt; der Mikrogametocyt wird so zum Mikrogameten (Taf. II, Fig. 17 oben). Die bewegungslosen Makrogametocyten runden sich ab, dabei kann gelegentlich ein kurzer Fortsatz gebildet werden (Fig. 17 unten). Der Kern lockert sich, und teilt sich in kleine Bröckel, die sich meistenteils kreisförmig um eine Alveole lagern. Die Vorgänge sind als Reduktionsteilungen aufzufassen.

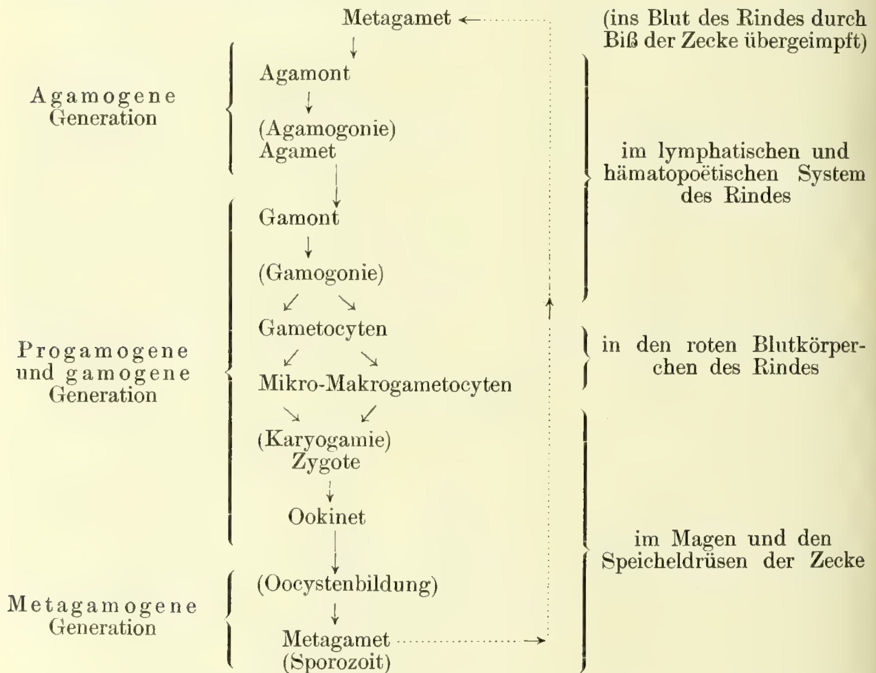
Die befruchtungsfähigen Makrogameten werden von den Mikrogameten aufgesucht, und die Kopulation wird durch dichtes Aneinanderlegen eingeleitet. Bevor jedoch die Kerne verschmelzen (Caryomyxis), reduzieren die Kerne der Mikro- und Makrogameten ihre Chromatinbestandteile durch inäquale, primitive Mitose; die Reduktionskörperchen werden ausgestoßen. Eine zweite Reduktion wird nach Gonder auf Grund eigentümlicher Kernkonfigurationen, kurz vor der endgültigen Verschmelzung der Kerne angenommen (Taf. I, Fig. 18 u. 19).

Der befruchtete Makrogametocyt rundet sich nach der Caryomyxis ab; aus ihm resultiert dann die Zygote (Taf. I, Fig. 20—21), die sich nach mehreren Tagen zu einem gregarinenartigen, gestreckten, retortenförmigen doppelkernigen Ookineten umgebildet. Die Ookineten zeichnen sich durch lebhafte Beweglich-

keit aus, sie knicken taschenmesserähnlich zusammen, schnellen dann plötzlich wieder auseinander und vermögen sich gregarinenartig zu kontrahieren. Als Uebergänge des sehr lange unentwickelt verweilenden Ookineten zu seinen folgenden Stadien deutet Gonder cystenähnliche Gebilde, die in den Speicheldrüsen und dem Darmblindsack der Zeckennymphen, der Imagines und der infizierten Larven resp. Nymphen nach der Häutung gefunden werden. Die Entwickelung der überaus kleinen Sporozoiten aus diesen Cysten (Kernteilung oder Schizogonie?) ist noch nicht sicher festgestellt.

Wenn auch die Untersuchungen von Gonder den Entwickelungs- und Zeugungskreis von Pirosoma parvum fast ganz verfolgen konnten, so muß doch noch manche Lücke ausgefüllt werden.

Für den Lebenszyklus von Pirosoma parvum kann demnach zurzeit folgendes Schema aufgestellt werden:



Uebertragung. A. Zecken. Auf Grund seiner Erfahrungen mit dem ostafrikanischen Küstenfieber bezeichnete Koch Boophilus decoloratus und Boophilus australis als Ueberträger des Küstenfiebers, vornehmlich deshalb, weil er in diesen Zeckenarten eine Entwickelung des Piroplasma des Küstenfiebers hatte verfolgen können. Lounsbury in Capetown, und Theiler in Transvaal konnten jedoch zeigen, daß allein die dreiwirtigen (bzw. zweiwirtigen) Zecken, welche in die Familie der „Ripicephalidae“ gehören, als Ueberträger des Küstenfiebers in Betracht kommen können.

Durch viele Versuche ist jetzt festgestellt, daß für die Praxis allein die Rhipicephaliden, und unter diesen wieder in allererster Linie die sogenannte braune Zecke, Rhipicephalus appendiculatus, eine in Afrika allgemein verbreitete Zeckenart, in Betracht kommt.

Allgemein sind bis heute als Ueberträger des Küstenfiebers in Südafrika bekannt:

1. Die braune Zecke, Rhipicephalus appendiculatus.
2. Die braune Zecke der Kapkolonie, Rhipicephalus capensis.
3. Die glänzend-braune Zecke, Rhipicephalus nitens.
4. Die schwarznarbige Zecke, Rhipicephalus simus.
5. Die rote Zecke, Rhipicephalus evertsi.

1. Die braune Zecke (the brown tick), Rhipicephalus appendiculatus Neumann (1901).

Männchen (Taf. III, Fig. 2, 3 und 5). Länge 3—4 mm, oval, hinten doppelt so breit wie vorn, von rötlich-brauner Farbe. Rückenschild mit tiefer Randfurche; ungleichmäßig grob und fein punktiert, in der Mitte des Schildes beiderseitig eine fast ganz glatte Fläche, Augen flach, rötlich; Analplatten dreieckig, innere Platte länger als die äußere, Enden abgerundet. Anhangsplatten fehlen oder sind sehr klein (nur bei wenigen Exemplaren gut entwickelt). Rostrum verhältnismäßig lang, Palpen sind kurz und dick.

Weibchen (Taf. III, Fig. 4 u. 6). Länge bis zu 11 mm, Breite dann 7 mm. Wenn jung von rotbrauner Farbe. Rückenschild oval, mit abgerundeten Ecken; Randfurche deutlich vorhanden, aber flach; zahlreiche feine bis grobe Punkte, ungleichmäßig verteilt; am wenigsten punktiert ist beiderseits die Mitte des Schildes. Augen groß. Deutlicher Zahn am ersten Palpengliede.

2. Die braune Zecke der Kapkolonie (the Cape brown tick), Rhipicephalus capensis Koch (1844).

Männchen. Länge 3—5 mm; dunkelbraunes Schild mit dichter Punktierung und chagriniertem Aussehen. Mittelfurche seicht und schmal, die Randkerben dagegen tief und lang. Analplatten klein.

Weibchen. Länge nüchtern 5 mm, Breite 2,7 mm. Schild beinahe quadratisch. Porenfelder auf dem Kragen klein. Die Beine sind feiner als beim Männchen.

Wirte. Rind, Ziege, Hund, Pferd. Wurde bis jetzt in der Kapkolonie, Transvaal und Namaland gefunden.

3. Die glänzend braune Zecke (the shiny brown tick), Ripicephalus nitens Neumann (1904).

Männchen. Länge 4 mm, Breite 2,5 mm, rötlich-gelb, Nebenfurchen des Schildes deutlich ausgeprägt; zahlreiche feine Punkte entlang den Rändern. Analplatten halbmondförmig, ohne Nebenplatten. Kragen breit.

Weibchen. Aehnlich dem Männchen. Augen flach und groß, grünlich-gelb, in der Nähe der Mitte des Schildes. Punktierung ungleich und oberflächlich. Porenfelder groß und oval.

Wirte: Rind und Hund. Nur in der Kapkolonie und Transvaal.

4. Die schwarznarbige Zecke (the black pitted tick), Rhipicephalus simus Koch (1847).

Findet sich mehr an feuchten Orten von Südafrika, in der Kapkolonie entlang der Küste.

Männchen. Schwarzes Schild mit wenigen Punkten in vier regelmäßigen Längsreihen; die Randfurche scharf und mit großen Punkten besetzt. Die Kerben des Hinterrandes sind lang und scharf eingeschnitten. Der Schwanzansatz ist sehr undeutlich.

Weibchen. Erreicht die Größe von 12 mm. Bräunliche Farbe mit heller Tönung in den Furchen. Das Schild ist so lang wie breit, Randfurche deutlich. Augen blaß-gelb, an konserviertem Material rötlich. Grobe Punktierung, feine weiße Haare. Kragen mit stumpfen Seitenecken.

5. Die rote Zecke (the red tick), Rhipicephalus evertsi Neumann (1897).

In Südafrika häufig, lebt auf allen unseren vierbeinigen Haustieren und auf der Giraffe.

Männchen. Schild chagriniert, von einem roten Saum umgeben. Analplatten dreieckig, mit abgerundeten Ecken. Beine mennigrot.

Weibchen. Kann vollgesogen 14 mm lang werden, dunkelbraune Farbe mit rötlichen Flecken. Lange rote Beine.

Biologie der Zecken. Rhipicephalus appendiculatus. Die vollgesogenen Zeckenweibchen fallen nach der Befruchtung ab, und legen, nach einer durchschnittlichen Brutzeit von 28 Tagen, 1500—3000 Eier auf den Boden ab. Die aus diesen Eiern entstehenden geschlechtslosen Larven klettern sofort auf die Spitzen der Grashalme und warten dort ab, bis ein Wirtstier vorbeistreift. Auf dessen Haut beißen sie sich fest, beginnen Blut zu saugen und fallen nach ungefähr 3—5 Tagen ab. Nach ungefähr 18—21 Tagen (kürzeste beobachtete Zeit 16 Tage) häuten sie sich und verwandeln sich in Nymphen, die sich nach einiger Zeit auf einem neuen Wirt festbeißen. Nach ungefähr 5 Tagen lösen sie sich vom Wirtstier ab, und häuten sich wieder auf dem Boden. Nach ungefähr 18 Tagen kriecht aus der Nymphe die geschlechtsreife Zecke. Wieder vergehen einige Tage, bevor diese imstande sind, sich festzusaugen. Nach ungefähr 5—8 Tagen, während deren auch die Befruchtung stattfand, fallen sie ab (s. o.). Die Lebensdauer der Larven und Nymphen beträgt höchstens 6—7 Monate, diejenige der geschlechtsreifen Zecke 8—14 Monate.

Auf die Entwickelung der anderen erwähnten Zecken, die mit Ausnahme des Rhipicephalus simus und evertsi, ganz ähnlich verläuft, soll hier, da sie für das Küstenfieber keine große praktische Bedeutung hat, nicht näher eingegangen werden.

Für die Uebertragung des Küstenfiebers ergeben sich aus dem Entwickelungszyklus der Zecken folgende Möglichkeiten:

Eines der Entwickelungsstadien nimmt die Infektion auf und überträgt diese im nächstfolgenden Stadium. Durch die Versuche von Lounsbury und Theiler ist festgestellt, daß das Küstenfieber, wenn die Larven der braunen Zecke infektiöses Blut aufgenommen haben, nur im darauffolgenden Nymphenstadium übertragen werden kann, oder erst die Nymphen infizieren sich, um dann im geschlechtsreifen Stadium infektiös zu werden. Bei der roten, zweiwirtigen Zecke überträgt natürlich nur das geschlechtsreife Tier die Krankheit, da ja Larve und Nymphe auf dem gleichen Wirtstier verharren. Fest steht, daß der Erreger des Küstenfiebers nicht durch das Ei passiert und somit die Larven niemals infektiös sind. Das Pirosoma parvum wird also niemals auf die nächste Zeckengeneration vererbt. Ferner ist es erwiesen, daß eine braune Zecke, welche in ihrem Nymphenstadium die Krankheit übertragen hat, im geschlechtsreifen Stadium nicht mehr infektiös ist, daß sie sich also von der Infektion „gereinigt“ hat. Infizierte, geschlechtsreife, braune oder rote Zecken, welche sich erst teilweise auf einem Rind vollgesogen haben, können, wenn sie abgerissen werden und auf einem neuen Rind sich ganz voll saugen, niemals auf dieses zweite Tier die Krankheit übertragen. Infizierte Larven können nach der Häutung ins Nymphenstadium durch „Fütterung“ auf einem Kaninchen von der Infektion „gereinigt“ werden, so daß dann das geschlechtsreife Stadium nicht mehr Küstenfieber überträgt. Gelegentlich kann die braune Zecke auch Pirosoma bigeminum und mutans als Imago übertragen*).

*) In welchem Zeitpunkt der Küstenfiebererkrankung das Blut des Tieres für die Zecken infektiös wird, ist noch nicht zur Genüge festgestellt. Wohl

In der Mehrzahl der Fälle ist eine einzige Zecke imstande, Küstenfieber zu übertragen (Lounsbury, Ref.). Für viele Versuche benutzte der Referent nur je 5 Zecken, und in keinem Falle verfehlten dieselben die Krankheit hervorzurufen. Alle Versuche, Küstenfieber mit den Larven, die von infizierten Weibchen abstammten, zu übertragen, schlugen fehl, auch unter Berücksichtigung der Kritik von Luhs, daß nur ausgewachsene Larven der Entwickelung des Parasiten günstig seien. Alle diese Laboratoriumsversuche konnten durch die Beobachtungen im Felde in Südafrika während den letzten 5 Jahren zur Genüge nachgeprüft und vervollkommnet werden, so daß es heute als zweifellos feststeht, daß ausschließlich die braune Zecke und ihre Verwandten die Uebertrågerin des Küstenfiebers ist. Die Angaben von Koch, daß die blaue Zecke (Boophilus decoloratus) als Ueberträger hauptsächlich in Frage komme, kann nur dadurch erklärt werden, daß das von ihm benutzte Feld schon vor dem Aussetzen der blauen Zecken durch braune Zecken infiziert war. Die Seuchenbekämpfung des Küstenfiebers beruht auf den Versuchen von Lounsbury & Theiler und die verflossenen Jahre beweisen heute wohl zur Genüge, daß die blaue Zecke niemals als Ueberträger in Betracht kommt.

B. Künstliche Uebertragung.

Gray & Robertson nahmen an, daß es möglich sein müsse, Küstenfieber mit Blutverimpfungen auf empfängliche Tiere zu übertragen. Koch konstatierte aber, daß eine einmalige Verimpfung selbst größter Quantitäten von Blut mit Mengen von Parasiten keine Erkrankung hervorrufe. Doch nahm er an, daß eine Wiederholung der Einspritzung von Erfolg sei, da er der Meinung war, daß die dann im Blut erscheinenden kleinen Pirosomen mit denjenigen des Küstenfiebererregers identische seien. Jedoch ist es ihm niemals gelungen, durch Blutverimpfungen das klinische und anatomische Bild des Küstenfiebers zu erzeugen. Diese letztere Auffassung muß heute als irrig betrachtet werden, aber die Tatsache, daß die Krankheit nicht, wie die anderen Piroplasmosen, durch kleine oder große Blutmengen auf empfängliche Rinder übertragen werden können, besteht noch zu Recht und ist durch Versuche von Stockmann, Theiler und Gonder und Referenten nur immer wieder bestätigt worden.

Im Jahre 1909 gelang es dann K. F. Meyer, durch Transplantation und Verimpfung von Milzen und Milzstücken die Krankheit auf empfängliche Tiere zu übertragen.

Je mehr agamogene Formen in den zu verimpfenden Organen vorhanden sind, um so leichter erfolgt die Infektion*).

Intraperitoneale Verimpfung von Stücken von Milz oder Lymphknoten, von Milz- oder Lymphdrüsensaft erzeugt in etwa 80 Proz.

---

verfügt der Referent über einige wenige Beobachtungen, welche darlegen, daß die Zecken sich nur infizieren, wenn Gametocyten im Blute nachweisbar sind.

*) Diese Tatsache hat sich vom Referenten auch durch Uebertragungsversuche, die er mit Haematoproteus columbae in Amerika ausführte, bestätigen lassen. Prof. Novy teilte auch dem Referenten mit, daß ihm die Uebertragung des genannten Parasiten auf Tauben mit Lungenstückchen, die die agamogenen Entwickelungsformen enthielten, nur zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt gelang, vornehmlich, wenn die Anwesenheit der agamogenen Formen eine große war. Mißerfolge sind daher bei Nichtbeachtung dieser Zustände zu gewärtigen.

der Fälle Küstenfieber. Die Verimpfung von hämatopoëtischen Organen durch Injektion in die Milz erzeugt in 100 Proz. der Fälle Küstenfieber. Die Organe müssen von Tieren, die mit Zecken infiziert wurden oder von solchen, die in der ersten Generation künstlich infiziert worden waren, stammen. Zecken, die auf so künstlich infizierten Tieren gesogen haben, übertrugen die Krankheit nur, wenn die Parasiten im Blut mikroskopisch nachgewiesen werden konnten.

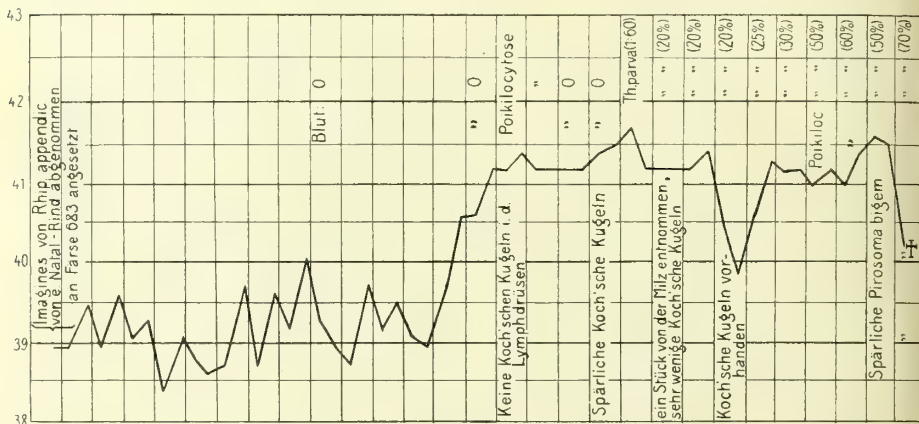


Fig. 29. Küstenfieber (Rind).

In ungefähr 40 Proz. der künstlich erzeugten Küstenfieberfälle trat Genesung ein, und diese Tiere wurden später als immun gegen weitere Infektion durch infizierte Zecken befunden. Die

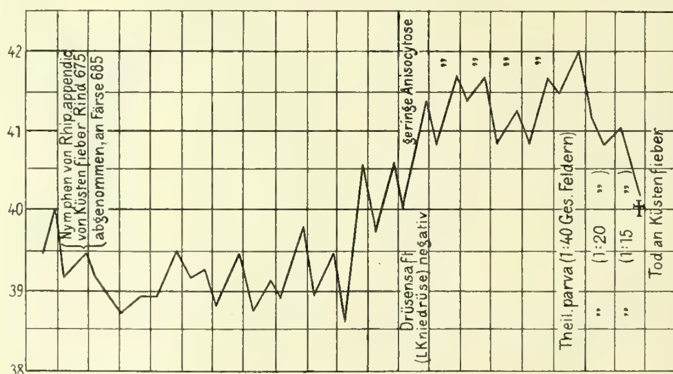


Fig. 30. Küstenfieber (Rind).

Krankheit verlief sehr häufig atypisch mit verlängertem Krankheitsverlauf, auch waren die Blut- und Drüsenbefunde abweichend von den unter natürlichen Verhältnissen beobachteten. Nicht selten blieb die Infektion des Blutes aus, sogar die agamogenen oder gamogenen Entwickelungsformen in dem Saft der erreichbaren Lymph-

drüsen fehlten, und nur eine erhöhte Temperatur zeigte den Erfolg der Impfung an, die dann später durch die Unmöglichkeit, das Tier durch Zecken zu infizieren, indirekt bewiesen wurde. Die Versuchstiere wurden also immun, ohne Parasiten zu zeigen. Diese Resultate der ersten Versuche erweckten große Hoffnungen in bezug auf die Möglichkeit einer Immunisierung, jedoch scheinen sie sich in den Händen anderer nicht zu realisieren.

Klinische Symptome. Nach den Beobachtungen von GRAY, ROBERTSON, THEILER, KLEINE, LICHTENHELD und dem REFERENTEN an natürlich wie experimentell infizierten Tieren tritt nach einer Inkubationszeit von 10—15, durchschnittlich von 13 Tagen als erstes Zeichen der Erkrankung ein plötzlicher Temperaturanstieg ein. Doch trat ausnahmsweise schon nach einer Inkubationszeit von 6 Tagen ein Temperaturanstieg auf; nach THEILER und KLEINE beträgt die längste Inkubationszeit 25 Tage. Aus den beigegebenen Temperaturkurven verschiedener Tiere sind die auffallenden Temperaturreaktionen leicht ersichtlich. Abgesehen von den Fieberreaktionen werden in den ersten Tagen auffallend wenig Krankheitssymptome wahrgenommen, so daß es geradezu unmöglich ist, ohne sorgfältige Temperaturbeob-



Fig. 31. An Küstenfieber (atypischer Fall) verendetes Rind (schaumiger Ausfluß aus der Nase).

achtungen die Küstenfiebererkrankung zu erkennen. Auf der Höhe der Krankheit beträgt die Temperatur 40—42° C, das Fastigium hält mit täglichen Schwankungen bis zu 14 Tagen, in einem Fall des REFERENTEN bis zu 24 Tagen an. Vor dem Tode beobachtet man gewöhnlich einen kollapsartigen, plötzlichen Abfall unter die Norm. In günstigen Fällen sinkt die Temperatur langsam und unregelmäßig zur Norm zurück. Eine rasch fortschreitende Abmagerung ist gewöhnlich das erste, das die Aufmerksamkeit des Farmers auf sich lenkt; die Lymphknoten am Hals und Schulter sind vergrößert und hart. Nach ungefähr 4 oder 5 Tagen können die Tiere plötzlich an Lungenödem verenden; solche atypische Fälle sind verschiedentlich von GRAY und REFERENTEN beobachtet worden. Die Tiere stürzen zusammen, zeigen große Atemnot, schaumigen Nasenausfluß und verenden unter klonisch-tonischen Krämpfen.

In der Mehrzahl der Fälle entwickelt sich dagegen während der letzten Tage der Krankheit folgendes Bild: Die Tiere verlieren die Freßlust, die Rumination ist unterbrochen oder ganz unterdrückt, die Milchsekretion sinkt in kurzer Zeit auf kleine Mengen herab, der Gang ist schwankend und träge, das Haarkleid struppig, trocken, die Augen in die Höhlen zurückgesunken, es besteht schleimig-wässeriger Augen- und Nasenausfluß, eine ödematöse Schwellung der Lider verändert Aussehen und Farbe auch der Conjunctivalschleimhaut. Gewöhnlich ist die Atmung etwas beschleunigt, gelegentlich wird kurzer Husten festgestellt (Robertson). Der Kot, der anfänglich dunkel gefärbt und trocken ist, wird in den meisten Fällen diarrhoisch und mit Blut untermischt; in den Erscheinungen von seiten des Darmes besteht also große Aehnlichkeit mit dem Symptomenkomplex der Rinderpest. Ungefähr 28—30 Tage nach der Infektion verenden die Tiere gewöhnlich im Zustande größter Erschöpfung in Stupor und Coma. Ein langes Agonalstadium kann dem Tode vorausgehen, doch verenden auch manchmal Tiere nach einem nervösen Erregungszustande mit tobsuchtähnlichen Symptomen shockartig.

Niemals beobachtet man in reinen Küstenfieberfällen eine auffallende Anämie der Schleimhäute. Leicht gelbliche, ikterische Verfärbungen werden kurz vor dem Tode gelegentlich vorgefunden. Niemals findet man bei **reinen** Küstenfieberfällen Hämoglobinurie. Der Harn ist meist vermindert, reagiert schwach alkalisch und weist nur kurz vor dem Tode kleine Quantitäten von Eiweiß und Spuren von Gallenfarbstoff auf (Ref.). Wenn aber, wie dies nicht selten vorkommt, eine Mischinfektion mit Texasfieber besteht, so wird bei kurzem Krankheitsverlauf Hämoglobinurie mit schwarzrotem Urin, der große Eiweißmengen enthält, beobachtet.

Das Blut bleibt während der Krankheit immer hellrot, das Serum hat nur gelegentlich einen dunkelgelben Ton. Erst wenn die Tiere fortgeschrittene Abmagerung und herabgesetzte Freßlust zeigen, setzt eine schwache Abnahme der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins und Anisocytose ein (Andrews & K. F. Meyer). Verschiedene Untersuchungen des Referenten zeigten, daß eine Leukopenie von einer Lymphocytosis gefolgt ist, was durch die Schädigung der letztgenannten Blutzellen durch die Entwickelungsstadien des Parasiten erklärt wird. In Blutausstrichen findet man die charakteristischen Parasiten in großer Anzahl, oftmals sind kurz vor dem Tode 70 bis 92 Proz. der roten Blutkörperchen mit einem oder mehreren Parasiten besetzt.

In enzootischen Küstenfiebergebieten, z. B. in Ostafrika, kommt die Seuche nur bei den Kälbern zur Beobachtung. Sir David Bruce, Theiler und Lichtenheld beschreiben eine Erkrankung unter dem Namen „Amakebe“, bei welcher als auffallende Symptome eine Schwellung der retropharyngealen Lymphdrüsen und lang dauerndes intermittierendes Fieber beobachtet werden. In dem Blut findet man sehr wenige kleine Parasiten, dagegen in der Milz und Lymphknoten gamogene als agamogene Entwickelungsstadien. Solche Lymphdrüsenschwellungen wurden vom Referenten auch in Südafrika, vornehmlich in Konzentrationslagern, sehr häufig vorgefunden.

Verlauf und Mortalität. Bei epidemischen Küstenfieberausbrüchen ist der Verlauf in der Regel ein akuter. Meistens ver-

enden die Tiere am 28.—30. Tage nach der Infektion. Komplikationen mit Texasfieberrückfällen, wie sie sehr häufig am 26. oder 28. Tag nach der Infektion auftreten, beschleunigen den tödlichen Ausgang. In atypischen Fällen ist der Verlauf jedoch verkürzt, oftmals nur 14—16 Tage.

Die Mortalität beträgt 70—95 Proz. Günstigere Zahlen sind vornehmlich neuerdings in Südafrika zu beobachten, wohl auf Grund der zunehmenden Immunität der dortigen Rinderrassen. In endemisch verseuchten Herden schwankt die Mortalität von 60 bis 80 Proz. der Nachzucht im ersten Lebensjahr.

Auf alle Fälle sind die Verluste, die durch das Küstenfieber verursacht werden, ganz gewaltige. Einige Zahlenangaben, die eher noch zu niedrig gegriffen sind, werden dies beweisen:

In Rhodesia	1901—1902	fielen	ungefähr	14 000	Rinder
„ Transvaal	1903—1904	„	„	14 600	„
„ „	1904—1905	„	„	7 958	„

Pathologische Anatomie. Nach den Angaben von Gray, Koch, Theiler, Kleine, Lichtenheld, Stannus und Ref. sind die Veränderungen bei den an Küstenfieber gefallenen Rindern sehr charakteristisch. Bereits Gray unterschied zwei Arten von Sektionsbildern, typische und atypische Fälle.

Typischer Fall: Subkutanes und intramuskuläres Bindegewebe sowie subkutanes und intramuskuläres Fettpolster leicht gelblich verfärbt; lokalisierte hämorrhagische Oedeme im Unterhautzellgewebe und unter den serösen Häuten. Muskeln etwas brüchig. Die präscapulären und präcruralen Lymphknoten saftreich, markig, kleine Hämorrhagien in den Sinus. In der Bauchhöhle wenig gelbliche Flüssigkeit, Peritoneum mit kleinen Petechien und Ekchymosen besetzt.

Die Vormägen ohne Veränderungen; die Schleimhaut des Labmagens gewöhnlich stark gerötet oder schwärzlich-blau verfärbt, etwas ödematös. Auf und zwischen den Falten findet man in ungefähr 45—60 Proz. der Fälle in den oberflächlichen Lagen der Schleimhaut Geschwüre (Fig. 32) stecknadelkopf- bis erbsengroß, schwach dellenförmig mit reaktionslosen Rändern. In mehr chronischen Fällen ist die ganze Schleimhaut mit solchen Geschwüren besetzt, dem Futterinhalt sind Blutstreifen beigemischt. Diese oberflächl. Substanzverluste (Erosionen) entstehen über kleinen, punktförmigen Hämorrhagien der Schleimhaut. Duodenalschleimhaut geschwollen, von Blutungspunkten durchsetzt. Jejunum zeigt dunkelrote, zebraartige Streifen und Flecken, oberflächliche Defekte sind nicht selten; die Lymphfollikel und Peyersche Plaques sind geschwollen, sogar mit einem croupösen Exsudat bedeckt. Auch im Coecum können Geschwüre vorhanden sein. Auf der Serosa des Colon Ekchymosen, sein Inhalt bald trocken, bald dünnflüssig, kleine Blutflöckchen enthaltend. Schleimhaut geschwollen, mit hyperämischen Flecken und Streifen. Das Mesenterium zeigt manchmal gelatinösblutige Infiltrationen. Die Mesenteriallymphknoten vergrößert, auf der Schnittfläche saftig und pigmentiert.

Die Milz ist in reinen Küstenfieberfällen nicht vergrößert, oft aber atrophisch, die Kapsel ist leicht gefaltet, Schnittfläche blutreich, Malpighische Körperchen auffallend vergrößert und hervorspringend. Die Angaben von Gray, daß die Milz vergrößert, die Pulpa saftig, weich und zusammenfließend sei, gilt für Fälle, in welchen Küstenfieber mit Texasfieber gepaart war.

Die Leber ist gewöhnlich stark vergrößert, die Oberfläche glatt, manchmal mit einem auffallend safrangelben Farbenton; Parenchym weich, überaus brüchig, auf der Schnittfläche trocken, von charakteristisch gelblicher bis mahagonibrauner Farbe. Die Struktur deutlich, die Acini sind oft durch blaßgraue, schon mit freiem Auge sichtbare, knotige, oder strahlige Herde, die im intralobulären Bindegewebe liegen, voneinander getrennt. Dann erscheint ein solches Organ auffallend marmoriert. In gewissen Fällen ist die Schnittfläche auffallend bunt, wenn kleine Blutungen das Lebergewebe durchsetzen. Die Portallymphdrüsen vergrößert, saftig. In der Umgebung der Gallenblase findet sich öfters ein gelatinöses, selbst hämorrhagisches Oedem. Die Wandungen der Gallenblase sind verdickt, die Galle grünlich gelb, nur selten dickflüssig, die

Menge nicht wesentlich vermehrt. Die Schleimhaut zeigt kleine punktförmige Blutungen, selten oberflächliche Schleimhautdefekte.

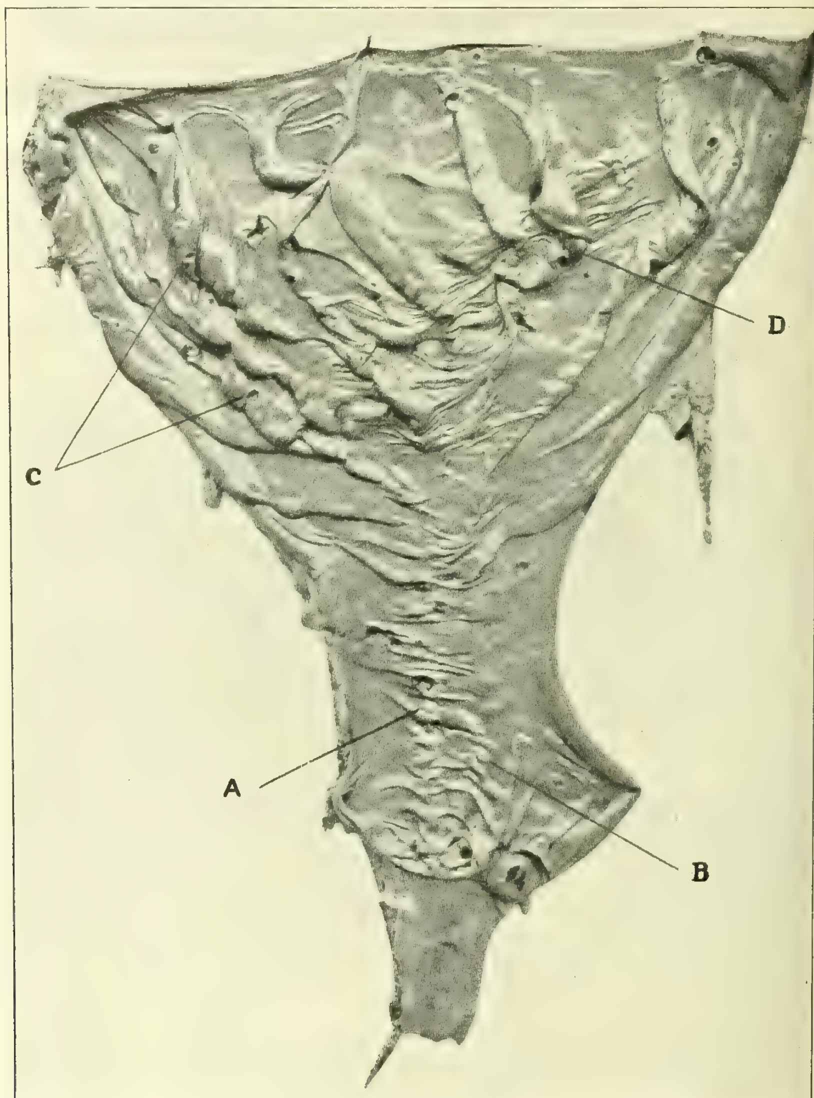


Fig. 32. Labmagen bei Küstenfieber (*A*—*D* Geschwüre in verschiedenen Stadien).

Die Veränderungen der Nieren werden als „weiße nekrotische Flecken" oder als „Infarkte von weißroter Farbe" bezeichnet (Koch, Gray und Robertson). Die Untersuchungen von Collaud, M. Mayer und K. F. Meyer zeigten dagegen, daß diese Veränderungen mit Nekrose nichts zu tun haben. Die Umgebung der Nieren ist ödematös, die Kapsel löst sich leicht ab. Auf der Oberfläche des Organs findet man dann in wechselnder Anzahl, je nach der Krankheitsdauer, rötliche punktförmige Flecken, die leicht über die Oberfläche des Nierenparenchyms hervorragen, ferner weiße, auffallend hervorragende Flecken und Knötchen (Lymphome) von der Größe eines Nadelkopfes bis zu der einer Erbse. Das dazwischenliegende Nierengewebe ist blaß-bräunlich. Das ganze

Organ hat ein geschecktes Aussehen (s. Taf. III, Fig. 1). Auf der Schnittfläche sieht man, daß die weißen oder gemischt rot-gräulichen Flecken der Oberfläche die Rindenschicht nicht in Form keilförmiger Herde durchdringen, sondern daß sie fast immer rund sind und in der Oberfläche der Rinde liegen. Verschiedentlich sind die weißen Knötchen von zierlichen Ramifikationen umgeben.

Der Harn ist nur in Fällen von Mischinfektionen rötlich oder porterähnlich gefärbt.

In den Lungen und entlang dem Mediastinum findet man ein sulziges Oedem. Die Pleura ist glänzend, ödematös, manchmal beobachtet man graue Knötchen, die subpleural in den Interstitien liegen. Schnittfläche blutreich, Vorderlappen emphysematös.

In der Pericardialhöhle wechselnde Flüssigkeitsmengen (50—1500 ccm). Das Herz ist mürbe, hellbräunlich. Auf dem Endocard und Pericard werden Ekchymosen und Petechien niemals vermißt. Das Blut ist gut geronnen.

Alle Lymphknoten der Brust- und Bauchhöhle sind vergrößert und saftig. Die Buglymphknoten erreichen eine Größe von 12×8 cm. Bei Kälbern findet man bedeutend stärkere Lymphknotenveränderungen als bei erwachsenen Rindern, hauptsächlich sind die retropharyngealen Lymphknoten vergrößert. Der gesamte anatomische Befund deutet darauf hin, daß das Küstenfieber in erster Linie eine Erkrankung des lymphatischen Systems ist.

Die Hämolymphknoten in dem periglandulären Bindegewebe, entlang der Aorta etc. sind zwar vergrößert, und schon bei oberflächlicher Betrachtung leicht wahrnehmbar; sie sind dunkel rotbläulich und erscheinen wie kleine Milzen im Fettgewebe zerstreut. Niemals aber sind sie so hochgradig vergrößert, wie dies von WARTHIN beschrieben wird.

Das gelbe Knochenmark ist leicht ödematös und zeigt kleine Blutungen; das rote Knochenmark ist feucht und manchmal graurot verfärbt.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen eines typischen Küstenfieberfalles sind also folgende: Lymphadenitis, Blutungen, Oedeme der serösen Häute und des Knochenmarks, leichter Ikterus, schwache Anämie, hämorrhagisch-ulzeröse Gastritis, katarrhalische Gastroenteritis, parenchymatöse Schwellung der Leber mit lymphomartigen Infiltrationen, multiple (lymphomartige) Knötchen in den Nieren, seröse Pericarditis, Lungenkongestion mit subpleuralen Infiltrationen.

Atypischer Fall. In ungefähr 5 Proz. (nach ROBERTSON im Jahre 1902 über 30 Proz.) der Fälle bildet ein Lungenödem die Todesursache. Aus beiden Nasenöffnungen fließt eine hellgelbe, seröse Flüssigkeit, auch die Rachenhöhle, die Trachea und der Bronchialbaum sind damit gefüllt, die Schleimhäute sind dunkelrot; in der Bauchhöhle und Brusthöhle findet man eine Ansammlung von gelblicher Flüssigkeit, welche nur langsam gerinnt und sehr zellarm ist; die Lungen sind schwer, von dunkler Farbe, zeigen stellenweise kleine Blutungen unter dem Brustfell und auf der Schnittfläche. Von allen Schnittflächen entleert sich in großen Mengen ein gelbliches, oft schaumiges Transsudat. Das ganze Mediastinum ist gelatinös; im Herzbeutel klare, gelbliche Flüssigkeit in großen Mengen; der Herzmuskel auffallend brüchig, manchmal leicht getigert. Die Veränderungen in der Leber und im Darmkanal sind weniger ausgeprägt als in typischen Fällen, werden jedoch nie völlig vermißt. Veränderungen in den Nieren fehlen; auch die Vergrößerungen der Lymphknoten sind wenig auffallend. Solche Fälle haben einige Aehnlichkeit mit der afrikanischen Pferdesterbe, und waren die Veranlassung, daß ROBERTSON, OLLWIG und FÜLLEBORN an der Parasitenätiologie des Küstenfiebers zweifelten.

Da in Südafrika Mischinfektionen mit Texasfieber, perniziöser Anämie der Rinder etc. sehr häufig sind, ist es nicht ratsam, eine Küstenfieberdiagnose allein auf Grund der Leichenschau abzugeben.

Pathologisch-histologische Veränderungen. Die erwähnten weißen Herde in den Nieren sind Anhäufungen von großen Lymphocyten in der Umgebung eines Blutgefäßes, die das Nierengewebe verdrängen, und in unregelmäßigen, Ausläufern ähnlichen Zügen sich zwischen die Gefäßknäuel und die Harnkanälchen eindrängen (s. Taf. IV). Sie bestehen aus mononukleären Leukocyten, stellenweise aus epitheloid-zellartigen Elementen, Fibroblasten und kleinen Lymphocyten; polymorphkernige Leukocyten sind überaus selten. Diese Herde zeigen also das Bild einer interstitiellen Nierenentzündung mit Neubildung des Stützgewebes. In den Lymphocyten sieht man bei Hämatoxylinfärbung die agamogenen und gamogenen KOCHschen Kugeln. Das Harnkanälchenepithel zeigt meist normales Aussehen. Auf Grund der Untersuchungen von COLLAUD, M. MAYER und des

Referenten entstehen diese Herde im Anschluß an kleine kapillare Blutungen per diapedesin (Endothelschädigung durch die Parasiten) und durch eine Leukocyten- und Lymphocyteneinwanderung. Eine Proliferation der perivaskulären Lymphocytenlager scheint in den voll entwickelten rein weißen Herden (nach Theiler, „Necrotic areas and infarcts") zu überwiegen, in den „red areas" haben wir nur herdförmige Kapillarhämorrhagien. In einer einzigen Niere können die einzelnen Stadien stufenweise verfolgt werden.

In der Leber findet man ganz ähnliche zellige Infiltrationen im intralobären Bindegewebe. Die Leberzellen zeigen in älteren Fällen trübe Schwellung und zentrale, fettige Infiltration in ungefähr der Hälfte der untersuchten Fälle; auch im Myocard werden in einigen Fällen zellige Infiltrationen des beschriebenen Typus vorgefunden.

Auch die Geschwüre des Magens und Darmes sind in ihrer Genese den anderen Lymphocytenherden gleich. Zwischen die Drüsenschläuche drängen sich Lymphocyten und Fibroblasten in solcher Menge, daß die Struktur der Schleimhaut gänzlich verwischt wird. Die Submucosa zeigt eine diffuse perivaskuläre Infiltration mit den gleichen Zellen. Die oberflächlichen Schleimhautschichten über diesen Herden sind nekrotisch, und von einem Verdauungsschorf bedeckt, doch bleiben immer zwei Drittel der Schleimhaut oberhalb der Muscularis mucosae, die gänzlich mit Lymphocyten besetzt sein kann, intakt Die Randzonen der zelligen Infiltration zeigen starke Kapillarblutungen unter dem intakten Epithel und zwischen den Drüsenschläuchen.

Die Milz zeigt diffuse Hyperplasie der Malpighischen Körperchen. Eine Vermehrung des Bindegewebsreticulum fehlt. Die Bluträume sind sehr blutarm. Die Lymphknoten und Hämolymphknoten zeigen ähnliche zelluläre Hyperplasie, große Lymphocyten besetzen die Keimzentren. Die Zellanhäufungen zeigen große Mengen von Kochschen Kugeln. Im Knochenmark findet man häufig Kapillarblutungen, die Intimazellen der Gefäßlumina sind buckelartig in das Lumen vorgewölbt, und mit Kochschen Kugeln vollgepfropft. In den großen Blutgefäßen und in den Kapillaren der Gehirnhäute findet man ähnliche Verhältnisse.

In allen Organen also schädigen die Parasiten die Endothelzellen der Gefäße und die perivasculären Lymphfollikel. Lymphomähnliche Neubildungen entstehen in den Nieren, Leber etc.; auch diese dienen dem Parasiten zu seiner Vermehrung.

Mit Ausnahme schwacher degenerativen Veränderung findet man nirgends lokalisierte Nekrosen, wie sie fälschlicher Weise von verschiedenen Untersuchern angegeben wurde. Die zelligen Infiltrationsherde zeigen im vorgerückten Stadium Bindegewebswucherung, und können sogar durch eine typische Narbe ersetzt werden.

Alle diese Veränderungen verschwinden nach dem Abklingen der Krankheit gänzlich, und die kleinzelligen Infiltrationen im Zwischengewebe der Nieren werden bis auf eine schwache Bindegewebswucherung resorbiert.

Diagnose. Die Diagnose der Krankheit ist wegen der wenig charakteristischen Symptome klinisch überaus schwer. Handelt es sich in einer Herde um eine erste Küstenfiebererkrankung im Anfangsstadium, oder um akut atypisch verlaufende Fälle, so kann in den ersten Tagen nur die Drüsenpunktion, erst später auch die Blutuntersuchung Klarheit bringen. Bei letzterer ist zu berücksichtigen, daß nach den Untersuchungen von Theiler ein harmloser Blutparasit, Pirosoma mutans, gelegentlich in gleichen Mengen wie Pirosoma parvum im Blute vorkommen kann. Wohl bestehen gewisse Größenunterschiede, die dem Geübten von Nutzen sein können (Gonder, Referent). Ist einmal in einer Herde die Krankheit festgestellt, so sind Tiere, welche Freßunlust, Mattigkeit, schwankenden Gang, Geifern etc. zeigen, als verdächtig zu betrachten.

Da nach den Vorschriften der Südafrikanischen Regierung in Anbetracht einer raschen Seuchenkontrolle jeder frische Küstenfieberausbruch möglichst bald diagnostiziert werden muß, so werden jetzt zur Diagnose bei der Sektion Tupfpräparate oder Ausstriche der Milzpulpa, Lymph- und Hämolymphdrüsen angefertigt.

In den letzten Jahren wurde aus praktischen Gründen auf Grund verschiedener Publikationen, vornehmlich von Montgomery & Kingborn, neben Lymphdrüsenpunktion auch die Milzpunktion nach Dr. Small angewendet, die in der Praxis in Südafrika gute Resultate geliefert haben.

Nach den Untersuchungen von Walker, Lichtenheld und K. F. Meyer sind bei keiner anderen Krankheit Kochschen Plasmakugeln ähnliche Zellen gefunden worden; alle abweichenden Ansichten können nach den Untersuchungen von Gonder nicht mehr aufrecht erhalten werden.

Bei der Küstenfiebererkrankung junger Tiere sind nach den Angaben von Bruce, Lichtenheld und eigenen Beobachtungen jeweils die Parasiten in den roten Blutkörperchen überaus selten, die Kochschen Kugeln dagegen stets vorhanden.

Vorkommen von Kochschen Kugeln in Föten (intrauterin und post partum). In 2 Fällen fanden sich bei den Früchten infizierter Kühe keine Kochschen Kugeln.

Neben dem mikroskopischen Befund, namentlich der Kochschen Kugeln, liefern natürlich auch die Sektionsbefunde mit ihren auffallenden Veränderungen in den Nieren und in der Leber wertvolle Anhaltspunkte zur Differentialdiagnose gegenüber Rinderpest, Texasfieber und Anthrax. Die „weiße Fleckniere der Kälber" hat einige Aehnlichkeit mit den Veränderungen, wie sie bei Küstenfieber gesehen werden; solche Veränderungen sind bis jetzt in den Gegenden, die mit Küstenfieber verseucht sind, noch niemals vorgefunden worden.

Behandlung. Jede symptomische Behandlung des Küstenfiebers ist erfolglos. Kürzlich versuchten Nuttall & Hadwen, die Regierungstierärzte von Natal und andere, durch chemo-therapeutische Maßnahmen die Mortalität zu verringern. Sie versuchten Trypanblau und Trypanrot, ohne jedoch den Verlauf der Küstenfiebererkrankung in irgendeiner Weise zu beeinflussen. Aehnliche Versuche wurden in Pretoria mit gleichfalls negativen Resultaten ausgeführt.

Enzootisches Küstenfieber. Im Laufe der Jahre zeigte sich, daß in Deutsch- und Britisch-Ostafrika Küstenfieber in verschiedenen Teilen des Landes enzootisch vorhanden sei. So konnte die Seuche entlang der Küste, in der Umgebung des Kilima-Ndscharo, südlich des Viktoria-Njansa in Muanza, bis nach Ruanda und Urundi, auf der anderen Seite des Viktoria-Njansa, zwischen diesem See und Tanganyika bis an den Kiwusee und den belgischen Kongo, am nördlichen Ende des Nyassasees im Bezirke Langenburg nachgewiesen werden. Eine große Anzahl der Rinder überlebt an diesen Orten die Infektion. Die Kälber werden schon kurz nach der Geburt von Küstenfieber („Amakebe" oder „Romatusi") befallen. Diese Kälberkrankheit fordert in Deutsch-Ostafrika 25 bis 90 Proz. Verluste. Die übriggebliebenen Tiere erwiesen sich als immun. Klimatische Verhältnisse haben einen deutlichen Einfluß auf die Mortalität; in regenreichen Jahren verenden ungefähr 60 Proz., in regenarmen nur etwa 25 Proz. der Nachzucht. In Höhen über 1400 m ist der Seuchenverlauf ein langsamer und die einzelnen Erkrankungen folgen in größeren Zwischenräumen als im Küstenlande, wo mehr der epizootische Charakter des Küstenfiebers vorherrscht (Lichtenheld).

Daß jedoch in diesen Teilen Afrikas nicht alle jungen Tiere mit Küstenfieber durchseucht werden, sondern daß auch dort die Seuche **epizootisch** auftreten kann, so daß erwachsene Tiere in großer Anzahl Küstenfieber erwerben und eventuell überstehen können, beweisen die Beobachtungen von Stordy: in einer Herde von 1820 Tieren verendeten 320 Tiere an Küstenfieber, der Rest, 1500 Tiere, lebte auf der infizierten Wiese weiter, ohne daß in den folgenden zwölf Monaten Verluste vorkamen. Aus einer zweiten Herde von 1000 Tieren verendeten 313, dann kam die Seuche zum Stillstand und weitere Verluste wurden nicht mehr verzeichnet. Zwei fremde Rinder, welche sich verirrt hatten, wurden etwas später in diese Herde gebracht, sie verendeten am Küstenfieber. Hierdurch ist der Beweis geliefert, daß dieser Landstrich immer noch mit Küstenfieber infiziert war, obgleich die Rinder, welche dort lebten, scheinbar keine Anzeichen von Küstenfieber aufwiesen. Aehnliche Beobachtungen des Referenten in Südafrika zeigten, vornehmlich in den sogenannten „Concentration camps" (d. h. Weideplätze, auf welchen das Rindvieh der Eingeborenen konzentriert wird), daß die Krankheit bald zum Stillstand kommt und nur die Kälber Küstenfieber entwickeln. Alle diese Beobachtungen zeigen, daß sich unter den Eingeborenenrindern eine bedeutende aktive Immunität gegen Küstenfieber entwickeln kann (Näheres im Kapitel „Immunität bei Protozoenkrankheiten").

Als Beispiel einer Epizootie von Küstenfieber kann sein Erscheinen in Südafrika gelten. Es war begünstigt einmal durch das Vorhandensein einer Rinderrasse, die von vornherein hoch empfänglich für das Küstenfieber war. Daß die Empfänglichkeit verschiedener Rinderrassen eine verschiedene ist, beweisen die Angaben von Stordy, daß gekreuztes oder importiertes Rindvieh niemals eine Küstenfieberinfektion überstehe.

Ferner wird die epizootische Ausbreitung des Küstenfiebers durch klimatische Verhältnisse begünstigt; vornehmlich scheinen feuchte Jahre, die besonders günstig für die Vermehrung der Zecken sind, zur Ausbreitung der Seuche beizutragen. Die Bodenbeschaffenheit kann wohl das Wachstum und die Vermehrung der Zecken fördern. Die Witterungsverhältnisse, die Unterschiede zwischen Sommer- und Wintermonaten kommen nicht sonderlich in Betracht, da die Entwickelung der Zecke, wo Küstenfieber vorhanden ist, ohne Einschränkung während den Wintermonaten von statten gehen kann.

Die zeitweilig niedrigen Temperaturen, wie sie auf dem sog. „Highveld" vorkommen, können auf das Freibleiben dieses Gebietes nicht von Einfluß sein. Theiler hat durch verschiedene Versuche zeigen können, daß Kälte keinen Einfluß auf die Entwickelung der Parasiten in den Zecken haben kann. In keiner Weise wurde die Virulenz beeinflußt; den einzigen Unterschied zeigten die Zecken, indem sie sich bei 0^{0} C später häuteten als die Kontrollzecken, die unter normalen Verhältnissen gezüchtet wurden. Dagegen ist das Klima auf das Vorkommen gewisser Zeckenarten von deutlichem Einfluß. Die braune Zecke, der gewöhnliche Ueberträger des Küstenfiebers, findet sich auf dem Hochfelde in so geringer Anzahl, daß sie nur ausnahmsweise zur Uebertragung der Krankheit beitragen kann; und die rote Zecke, welche auf dem Hochplateau ziemlich häufig gefunden wird, ist ein wenig geeigneter Ueberträger des Küstenfiebers. Verschleppt wird die Krankheit nur dann, wenn scheinbar gesunde Rinder

mit braunen Zecken besetzt, an andere Orte versetzt werden, wo diese Zecken gedeihen können. Auf dem Wege nach ihrem Bestimmungsorte können von den Rindern vollgesogene Zeckennymphen abfallen, und dann als ausgewachsene, geschlechtsreife Zecken andere Rinder infizieren. Infizierte Zecken können auch durch Häute kranker Tiere, durch Decken, Zelte, Schlafsäcke, Kleidung, gelegentlich auch durch Personen (Stallburschen) und ihre Ausrüstung aufgenommen werden, ebenso durch Gras, Heu, Moos etc. Die Erfahrungen in den epizootischen Küstenfieberländern zeigen aber, daß in der Mehrzahl der Fälle nur kranke Rinder mit ihren Zecken als Verbreiter der Krankheit in Betracht kommen. Experimentelle Beweise sind für die Bedeutung anderer Zwischenträger bisher nicht geliefert worden.

Verhütung. In Transvaal gestaltete sich die Bekämpfung des Küstenfiebers folgendermaßen: Die Vieheinfuhr aus den infizierten Gegenden der Ostküste, von Rhodesia und Swaziland wurde verboten. Die als infiziert ermittelten Gegenden und Farmen wurden unter Quarantäne gesetzt, die Viehein- und Ausfuhr dort gänzlich unterdrückt. Als diese Vorschriften nicht den erwünschten Erfolg hatten, wurde von der Regierung die Einzäunung der verseuchten Farmen vorgeschlagen und zum Teil auch durchgeführt.

Im Mai 1904 wurde von Stockmann (Transvaal) mitgeteilt, daß ein verseuchtes Gebiet innerhalb von 14 Monaten sich selbst reinige. Auf diese Erfahrung gründete Stockmann seinen Plan, die Seuche gänzlich auszurotten. Das darauf aufgebaute Gesetz Nr. 28 im Jahre 1904, zu dessen Ausführung das Parlament die Summe von 1200000 M. votierte, enthält Vorschriften über die Einzäunung der infizierten Farmen und der Felder in infizierten Gegenden im allgemeinen; bei isolierten Ausbrüchen außerhalb der infizierten Area wird alles Vieh getötet und der Verlust durch die Regierung kompensiert; die Kosten der Einzäunung übernimmt die Regierung; nach Ablauf von 2 Jahren, und innerhalb 10 Jahren zahlt der Besitzer der Farm 3 Proz. Zinsen. Für die Kosten haben alle angrenzenden Farmer für die Hälfte der Länge ihrer Grenzen aufzukommen. Einer Hauptschwierigkeit, den Viehverkehr der Kaffern zu kontrollieren, deren Herden am stärksten verseucht waren, wurde dadurch begegnet, daß in jedem Küstenfieberdistrikt jedem Tier eine bestimmte Marke (R), und das Brandzeichen des betreffenden Kaffernhäuptlings aufgebrannt wird. Nach den statistischen Untersuchungen, die verschiedentlich publiziert wurden, haben sich diese Maßregeln als erfolgreich gezeigt. Von Zeit zu Zeit flackerte allerdings die Krankheit wieder auf, wie z. B. in Natal.

Unter Anpassung an lokale Verhältnisse wird man jetzt folgendermaßen vorgehen: Eine Herde, in welcher Küstenfieber ausgebrochen ist, wird auf eine frische Weide gebracht. Die mittlere Inkubation bei Küstenfieber beträgt 13 Tage, und der mittlere Krankheitsverlauf 12 Tage; die Länge der Zeit, die die braune Zecke nötig hat, um von einem Stadium ins andere zu gelangen, beträgt 24 Tage. Man wird also während dieser Zeitperiode jedes kranke Tier erkennen und isolieren. Was nach 24 Tagen noch gesund ist, wird gesund bleiben, und wird auf frische nicht infizierte Weiden gebracht. Zur größeren Sicherheit wird dies Verfahren wiederholt. Alle infizierten Zecken bleiben auf der bisherigen Weide zurück. Die beiden infizierten Weiden werden abgezäunt und bleiben 14 Monate für Rinder gesperrt. Die infizierten Zecken werden auf den Weiden ausgehungert; diese werden mit Schafen, Ziegen und Pferden besetzt. Auf diese Weise kann man systematisch das Umstellen des Weideviehs in „Quarantäne paddocks“ bis zum endgültigen Freisein des Bestandes vornehmen. Zeckenbäder sind dabei nicht absolut notwendig.

Das Prinzip der Säuberung der Eingeborenendistrikte ist das gleiche, nur können diese immens großen, reservierten Territorien nicht eingezäunt werden. Man konzentriert daher gegenwärtig alle Rinder der benachbarten Kaffernkraals auf einer zentral gelegenen, von allen Kaffernstädten leicht erreichbaren, mit Wasser gut versorgten Weide, und bildet ein sogenanntes „Concentration Camp“. Die Eingeborenen widersetzen sich diesen Maßregeln nicht, solange es ihnen möglich ist, die Milch und das Fleisch, sowie die Häute der verendeten Tiere zu verwenden. Durch die vorzüglich organisierte Kaffernpolizei wird die Ausfuhr von Rindern aus den Concentration Camps verhindert. In den Camps fordert nun zwar das Küstenfieber in Kürze gewaltige Verluste, doch ist nach ungefähr 8—10 Monaten die größte Wucht des Ausbruches

gebrochen, und der Rest der Tiere kann als gänzlich immun gegen die Seuche betrachtet werden. Werden außerdem die neugeborenen Kälber sofort getötet, so werden die infizierten Zecken in ungefähr 14 Monaten von der Infektiosität gereinigt, da ja die immunen Tiere nicht mehr als Krankheitsverbreiter dienen können. Nach dieser Zeit können dann die Concentration Camps aufgebrochen, und die Ueberbleibsel der einzelnen Herden an die verschiedenen Kaffernhäuptlinge zurückgegeben werden. Die Farmen der kolonisierenden Buren oder Engländer in der Nähe solcher epizootisch verseuchten Reservationen werden auf Regierungskosten eingezäunt, und mit der Erlaubnis ausgestattet, jedes Kaffernrind, das über den Zaun springt, oder in der Nähe der Umzäunung sich befindet, zu töten. So blieben, nach den Beobachtungen des Referenten, mehrere Farmen im Zentrum verseuchter Distrikte gänzlich vom Küstenfieber verschont.

Zur Verhütung der Einschleppung des Küstenfiebers durch Import von Rindern über See oder über Land muß eine Quarantäne von 25 Tagen an der Grenze gefordert werden. An den Einfuhrplätzen sollte die Vernichtung der Zecken durch seitens der Regierung zu erbauende Zeckenbäder angestrebt werden. Erfolgt jedoch trotz aller Vorsichtsmaßregeln an der Grenze ein Seuchenausbruch, so hängen die weiteren Maßregeln davon ab, ob die braune Zecke dort vorhanden ist, oder ob die mit den verseuchten Rindern importierten Zecken unter den tellurischen Verhältnissen des Einfuhrgebietes geeignete Lebensbedingungen finden.

In Deutsch-Ostafrika sind die Bekämpfungsmaßregeln ähnlich denen Transvaals durch Lichtenheld ausgeführt und als erfolgreich bestätigt worden.

In Britisch-Ostafrika hat man mit den Quarantäne-Maßregeln, nach den Berichten von Stordy gute Resultate gehabt. Leider sind auch dort die regellosen und schwer kontrollierbaren Rindviehverschiebungen der Kaffern größtenteils an der Weiterverbreitung der Seuche schuld.

Ueber Schutzimpfung siehe das Kapitel „Immunität bei Protozoenkrankheiten".

Nomenklatur: Daß das Küstenfieber eigentlich keine Pirosomose im wahren Sinne des Wortes ist, wird durch die obigen Darlegungen wohl verständlich erscheinen. Die Krankheit mit ihren eigenartigen pathologisch-anatomischen und parasitologischen Befunden nimmt eine Sonderstellung in der Pathologie ein. Aus dem von Bettencourt, França & Borges im Jahre 1907 geschaffenen Genus „Theileria" muß zum mindesten Pirosoma mutans, das ein echtes Pirosoma ist, entfernt werden. Da sich Pirosoma parvum nicht auf den roten Blutkörperchen durch Teilung in Kreuzformen vermehrt, so kann ich den Genusnamen „Theileria" für den Küstenfieberparasiten nicht anerkennen. Ich schlage deshalb ein ganz neues Genus, das die Entwickelung das Parasiten kundgeben soll, nämlich das Genus Lympho-hämatocytozoon parvum an Stelle von Pirosoma parvum vor.

Literatur.

Bitter, Texasfieber in Aegypten. 8. intern. Vet.-Kongr. in Budapest, Bd. 3, 289, **1905**.

Bettencourt, A., França, C., & Borges, J., Un cas de piroplasmose bacilliforme chez Daim. Arch. do Real Instit. Bacteriol., Camera Pestana, Vol. 1, fasc. 2, Lisboa **1907**.

Balfour, A., Third Report, Welcome Research Laboratory, Gordon Memorial College, Chartum.

Bruce, Hamerton, Bateman, Mackie, Note on Amakebe: a disease of calves in Uganda. Sleeping sickness commission. Official gazette of the Uganda Protectorate, Vol. 2, 390, **1909**; Proceedings royal society, **1910**.

Collaud, L., Beiträge zur pathologischen Histologie der Niere etc. Inaugural-Dissertation Zürich, **1906**.

Connaway, J. W., & Francis, M., Texas-Fever. Univ. of Missouri, Bull. Nr. 48, Okt. **1899**, p. 66.

Creutz, Das afrikanische Küstenfieber. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1906**, Nr. 47, S. 843.

Dönitz, W., Die wirtschaftlich wichtigen Zecken, mit besonderer Berücksichtigung Afrikas. Leipzig **1907**.

[1]Dschunkowsky, E., & Luhs, J., Entwickelungsformen von Piroplasmen in Zecken. 9. internat. Vet.-Kongr., Haag, 1909.
[2]— — Die Piroplasmosis der Rinder. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., Orig., Bd. 35, 426, 1904.
[3]— — Piroplasmose in Transkaukasien. 8. internat. Vet.-Kongr., Budapest, 1905.
[4]— — Les piroplasmoses du gros bétail en Russie. Ann. dans Bull. de l'Inst. Pasteur, mars 1904.
Dreyer, Ueber durch Protozoen hervorgerufene Erkrankungen etc. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, 37, 1910.
Ducloux, M. E., Sur une piroplasmose bacilliforme du bœuf en Tunisie. Compt. rend. soc. Biol., T. 59, 1905.
[1]Gonder, R., Die Entwickelung von Theileria parva, dem Erreger des Küstenfiebers der Rinder in Afrika. I. Teil. Arch. f. Protistenk., Bd. 21, 143, 1910.
[2]— Dasselbe. II. Teil. Arch. f. Protistenk., Bd. 22, 170, 1911.
[3]— Der Zeugungskreis von Theileria parva, dem Erreger des Küstenfiebers in Afrika. Zeitschr. f. Infektionskrankh., paras. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere, Bd. 8, H. 6, 1910.
[4]— Theileria parva und Babesia mutans. Arch. f. Protistenk., Bd. 21, 222, 1911.
[5]— Ueber die Entwickelung von Piroplasma parvum in den Organen von küstenfieberkranken Rindern. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1910, Nr. 27.
[6]— The development of piroplasma parvum in the various organs of cattle. Trans. royal soc. S. Africa, Vol. 2, part 1, p. 63, 1910. Proceed. biol. soc., Pretoria 1910.
[7]— The life cycle of Theileria parva, the cause of East Coast Fever in cattle in S. Africa. Journ. comp. path. and therap., Vol. 23, Nr. 4, p. 328—335, 1910.
[1]Gray, C. E., & Robertson, W., Bericht über das Texasfieber in Rhodesia. Fortschr. d. Vet.-Hyg., Bd. 1, 1904.
[2]— Bericht über das Texasfieber in Rhodesia (red-water). Vet. Journ., 1903, p. 136 und 217.
[3]— — La fièvre du Texas en Rhodesia. Ann. revue générale de méd. vét., 15. Sept. 1903.
[1]Gray, C. E., East Coast Fever: a historical review. Ann. rep. S. A. A. A. S., Grahamstown Meeting, 1908.
[2]— Eradication of African Coast Fever. Transv. agric. journ., Vol. 3, July 1905, p. 696.
[3]— Inoculation against African Coast Fever. Journ. comp. path. and therap., Vol. 17, 203, 1904.
Howard, C. W., A list of the ticks of South Africa. Ann. Transv. Museum, Vol. 1, Nr. 2, Aug. 1908.
Hutcheon, Virulent red-water in Transvaal. Vet. Record, 1903, p. 787.
[1]Kleine, Bemerkungen zu der Arbeit von M. Mayer. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, 494, 1908.
[2]— Die Ergebnisse der Forschungen R. Kochs über das Küstenfieber der Rinder etc. Berl. tierärztl. Wochenschr., 1905, S. 902.
[1]Koch, R., Beiträge zur Entwickelung der Piroplasmen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 54, 1906.
[2]— Berichte über das rhodesische Rotwasser oder afrikanische Küstenfieber. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk., Bd. 30, 1904.
[3]— Reiseberichte über Rinderpest, Bubonenpest in Indien und Afrika, Tsetse oder Surrakrankheit, Texasfieber etc., 1898.
[4]— Vorläufige Mitteilungen über die Ergebnisse einer Forschungsreise nach Ostafrika. Deutsche med. Wochenschr., 1905, S. 1865.
[5]— Vorläufiger Bericht über das rhodesische Red-water. Arch. f. Tierheilk., Bd. 30, 280, 1904.
[6]— The cattle disease in southern Rhodesia. Transv. agric. journ., 1903.
[7]— Interim report on African Coast Fever. Journ. comp. path. and therap., Sept. 1903, p. 273.
[8]— On Rhodesian Red-water or African Coast Fever. Journ. comp. path. and therap., 1903, et The Vet. Journal, Vol. 10, Nr. 67, p. 148, 1904.
[9]— Second report on African Coast Fever. Journ. comp. path. and therap., Sept. 1903, p. 273.
[10]— Third report on African Coast Fever. Ebenda, Dez. 1903, p. 390.

[11] Kleine, Fourth report on African Coast Fever. Ebenda, June **1904**, p. 175.
[12] — Report of the proceedings of the conference on the diseases od cattle and other animals in South Africa, held at Bloemfontein, Dec. 3rd, 4th, 5th, **1903**.
[13] — Report on the proceedings at the international veterinary conference on animal diseases in South Africa, held at Cape Town, May 25th—31st, **1904**.
[14] — Report on Rhodesian Red-water or African Coast Fever. Agric. journ. Cape of Good Hope, **1903**.
Konferenz über Tierseuchen in Bloemfontein. Deutsches Kolonialblatt, **1904**.
Kossel, H., Die Hämoglobinurie der Rinder. Handb. d. path. Mikroorganismen, Kolle & Wassermann.
Kowalewsky, M. J., Sur les déviations et particularités du table anatomo-pathologique de la piroplasmose. Ann. de méd. vét., 60e Année, 8 et 9, **1911**.
[1] Laveran, A., Ueber das bacillenförmige Piroplasma der Rinder. Journ. d. méd. vét., **1903**, p. 219.
[2] — Sur la piroplasmose bovine bacilliforme. Recueil de méd. vét., **1903**.
Laveran, A., & Vallée, Role des protozoaires dans les maladies des animaux. 8. Congrès internat. de méd. vét. Budapest, **1905**.
[1] Lichtenheld, G., Beiträge zur Diagnose der durch kleine Piroplasmen verursachten Krankheiten etc. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 65, **1910**.
[2] — Beurteilung eines Befundes von Kochschen Plasmakugeln in Niereninfarkten einer Elenantilope. Zeitschr. f. Infektionskrankh., paras. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere, Bd. 9, H. 1—2, S. 154, **1911**.
[3] — Ergebnisse der von Koch ausgeführten und vorgezeichneten Forschungen über das Küstenfieber der Rinder in Deutsch-Ostafrika. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 61, **1908**.
[1] Lounsbury, C. P., Ticks and African Coast Fever. Agric. journ. Cape of Good Hope, **1904—05**.
[2] — Ticks and African Coast Fever. Transv. agric. journ., **1903**.
[3] — Transmission of African Coast Fever. Agric. journ. Cape of Good Hope. Vol. 24, Nr. 4, p. 428—432, **1904**.
[1] Mayer, M., Beiträge zur Morphologie der Spirochäten etc. Beihefte z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, Beiheft 1, **1908**.
[2] — Das ostafrikanische Küstenfieber der Rinder. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, Beiheft 9, **1910**.
[3] — Erwiderung zur Bemerkung Kleines. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, 735, **1908**.
[4] — Ueber das ostafrikanische Küstenfieber der Rinder. Biolog. Abteil. d. tierärztl. Vereins Hamburg, Offizielles Referat, Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1757.
Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete, **1903—04**, S. 98.
Meuleman, Piroplasmoses, trypanosomiases et peste bovine. Bruxelles **1907**.
[1] Meyer, K. F., Beiträge zur Genese und Bedeutung der Kochschen Plasmakugeln in der Pathogenese des afrikanischen Küstenfiebers. Centralbl. f. Bakt., Orig., 1. Abt., Bd. 57, H. 5, S. 415, **1911**.
[2] — Zur Uebertragung von afrikanischem Küstenfieber etc. Zeitschr. f. Infektionskrankh., paras. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere, Bd. 6, H. 5, S. 374, **1909**.
[3] — Notes on the nature of Koch's granules etc. Rep. of the govt. vet. bacteriol. Transvaal **1910**.
[4] — Preliminary note on the transmission of East Coast Fever to cattle etc. Journ. comp. path. and therap., Vol. 22, 213, **1909**.
Neufeld, Diskussionsbemerkungen, 2. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie, 1908. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 92, **1909**.
Nocard & Leclainche, Maladies microbiennes des animaux domestiques, 3e édition.
Nuttall, Fantham & Porter, Observations of Theileria parva. Parasitology, Vol. 2, 325, **1909**.
Nuttall & Hadwen, S., Further experiments upon the drug treatment of canine piroplasmosis. Parasitology, Vol. 2, p. 229—235.
Ollwig, Diskussionsbemerkungen, 2. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie, 1908. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 92, **1909**.
Report of the Principal Veterinary Surgeon. Ann. rep. of the dept. of agric., Transvaal **1904—05**, p. 60.
[1] Robertson, W., African Coast Fever. Agric. journ. Cape of Good Hope, Sept. **1904**.
[2] — African Coast Fever. Journ. comp. path. and therap., Vol. 17, p. 214, Sept. **1904**.
[3] — Transmission of African Coast Fever. Agric. journ. Cape of Good Hope.

SINCLAIR, East Coast Fever. Natal agr. journ. and min. rec. Ref. in Exp. Stat. rec., Vol. 19, 81, **1906**.
STANNUS, H. S., Piroplasmosis among cattle in the Mombera district Nyssaland. Parasitology, Vol. 3, 307, **1910**.
STOCKMANN, ST., The Rhodesian cattle disease, African Coast Fever, Dr. Koch's second report. Agric. journ. Cape of Good Hope, Vol. 23, 127, **1903**.
[2] — Some points to be considered in connection with Rhodesian Red-water. Journ. comp. path. and therap., **1905**.
STORDY, R. J., Annual report, veterinary dept. of the Dept. of Agric. of British East Africa, **1908—09**.
TARTAKOWSKY, Vortrag auf d. 8. internat. Vet.-Kongr. Budapest **1905**, Bd. 3, S. 290.
[1] THEILER, A., Experimentelle Uebertragung der tropischen Piroplasmosis der Rinder mittels Zecken. Fortschr. d. Vet.-Hyg., **1905**, Jahrg. 2, H. 10.
[2] — Die Piroplasmosen in Südafrika. Ebenda, Bd. 1, 133, **1903**.
[3] — Südafrikanische Zoonosen. Schweizer Arch. f. Tierheilk., **1901**.
[4] — Die tropischen Krankheiten der Haustiere. 8. internat. Vet.-Kongr. Budapest, **1905**.
[5] — Tierseuchenbekämpfung in Transvaal. Deutsche tierärztl. Wochenschr., Bd. 14, Nr. 46, 48, 50.
[6] — Ueber Zecken und die von denselben verbreiteten Krankheiten der Haustiere in Südafrika. Schweizer Arch. f. Tierheilk., Bd. 53, H. 1 u. 2, **1911**.
[7] — Les piroplasmoses dans l'Afrique australe. Rév. vét., **1903**, p. 625, 670.
[8] — Quelques observations concernant la transmission du piroplasma bigeminum par des tiques. Bull. de la soc. de path. exot., T. 11, Nr. 7, **1909**.
[9] — Transmission des spirilles et des piroplasmes par différentes espèces de tiques. Ebenda, T. 11, Nr. 6, **1909**.
[10] — Advance respecting our knowledge of the stock diseases of South Africa. Transv. agric. journ., Oct. **1905**.
[11] — Diseases, ticks and their eradication. Transv. dept. of agric., **1909**. Farmers' Bull., Nr. 63.
[12] — Experiments with East Coast Fever. Journ. of trop. vet. sc., **1903**.
[13] — Further experiments to note how long an area remains infected with East Coast Fever. Transv. agric. journ., July **1905**, p. 700.
[14] — Immunity in tropical and subtropical diseases. Comm. Pamphl. vet. bact. Lab. Pretoria, **1909**.
[15] — Notes on stock diseases of German and British East Afrika etc. Transv. agric. journ., Vol. 8, **1910**.
[16] — On the piroplasma bigeminum of the immune ox. Journ. comp. path. and therap., **1905**.
[17] — Prophylaxis of tropical diseases. 9. internat. Vet.-Congr., Hague **1909**.
[18] — Redwater. Transv. dept. of agric. Bull. 3.
[19] — Report of the govt. vet. bacteriologist, Transvaal **1903—1910**.
[20] — Report of the Transv. dept. of agric., **1903—04**, p. 116, 69.
[21] — Rhodesian Tick Fever. S. A. A. A. S., Johannesburg Meeting, **1904**.
[22] — The Tick Fever in Rhodesia. Transv. agric. journ., July **1903**, p. 93.
[23] — Transmission of Amakebe by means of Rhipicephalus appendiculatus, the browntick. Journ. trop. med. hyg., 15. IX. **1911**.
[24] — Weitere Versuche das Ostküstenfieber durch Zecken zu übertragen. Zeitschr. f. Infektionskrankh. usw. d. Haustiere, Bd. 4, 265—278, **1908**.
[25] — Fusi Report of the Director of Veterinary Research. **1911**.
[26] — Weitere Beobachtungen, betreffend die Uebertragung von Küstenfieber vermittels Zecken. Zeitschr. f. Infektionskrankh. usw. d. Haustiere, Bd. 12, 26 bis 42, **1912**.
THEILER, A., & CHRISTY, J. M., The prevention and eradication of East Coast Fever. Transv. agric. journ., Oct. **1910**.
THEILER, A., & GRAY, C. E., Veterinary hygiene principles applicable to stock in South Africa. Ebenda, July **1906**, p. 779.
[1] THEILER, A., & STOCKMANN, ST., Further experiments to determine how long an area remains infected with East Coast Fever. Journ. comp. path. and therap., **1905**.
[2] — — Some observations and experiments in connection with tropical bovine piroplasmosis. Ebenda, Vol. 17, 193, Sept. **1904**.
WALKER, J., Diagnosis of bacillary piroplasmosis etc. Comm. Pamphl. Vet. bact. Lab. Pretoria, **1909**.
WOOLATT, Rhodesian Redwater. Agric. journ. and min. record. Natal, **1903**, p. 704.

Erklärung der Tafeln.

Tafel I.

Pirosomen.

Fig. 1. Pirosoma canis.
„ 2. „ bigeminum (Präparate aus Südafrika).
„ 3. „ equi.
„ 4. „Stechapfelformen“ nach Koch.
„ 5—8. Entwickelungsformen von Pirosoma bigeminum in der Zecke (nach Koch).

Tafel II.

Küstenfieber.

Zeugungskreis von Lympho-haematocytozoon parvum, zusammengestellt nach den Tafeln von Dr. Gonder und Originalpräparaten des Referenten.

Fig. 1—9. Agamogene Generation.
Fig. 1. Agameten der ersten Generation (metagametisch).
„ 2a u. b. Ein- und zweikernige Agamonten.
„ 3a u. b. Mehrkernige Agamonten.
„ 4a u. b. Mittlere mehrkernige Agamonten.
„ 5a u. b. Große vielkernige Agamonten.
„ 6a u. b. Schizogonie der Agamonten.
„ 7a u. b. Agameten.
„ 8a u. b. Agamonten in Reduktion.
„ 9a u. b. Zerfall derselben in Gamonten.
Fig. 10—22. Gamogene Generation.
Fig. 10a u. b. Junge Gamonten.
„ 11a u. b. Mittlere mehrkernige Gamonten.
„ 12a u. b. Ausgebildete vielkernige Gamonten.
„ 13a u. b. Desgleichen vor der Schizogonie.
„ 14a u. b. Schizogonie der Gamonten.
„ 15. Freie Gametocyten.
„ 16. Gametocyten in den Blutkörperchen.
„ 17. Mikro- und Makrogameten aus dem Magen der Zecke.
„ 18. Kopulation.
„ 19. Verschmelzung der Kerne.
„ 20—21. Ausbildung der Ookineten.
„ 21. Retortenform.
„ 22. Ausgebildete Ookineten.

Tafel III.

Braune Zecke (Rhipicephalus appendiculatus).

Fig. 1. Niere eines an epidemischem Küstenfieber verendeten Rindes. Verschiedene Stadien der intestinalen, proliferierenden Entzündung in Form von Blutungen und weißlichen Knötchen.
„ 2. Larve, natürliche Größe und 12mal vergrößert (vor dem Saugen).
„ 3. Nymphe, natürliche Größe und 12mal vergrößert (vor dem Saugen).
„ 4. Imago, Weibchen, natürliche Größe (teilweise vollgesogen).
„ 5. Imago, Männchen, von oben gesehen, 12mal vergrößert (teilweise vollgesogen).
„ 6. Imago, Weibchen, 12mal vergrößert (vor dem Saugen).

[Nach Präparaten des Referenten.]

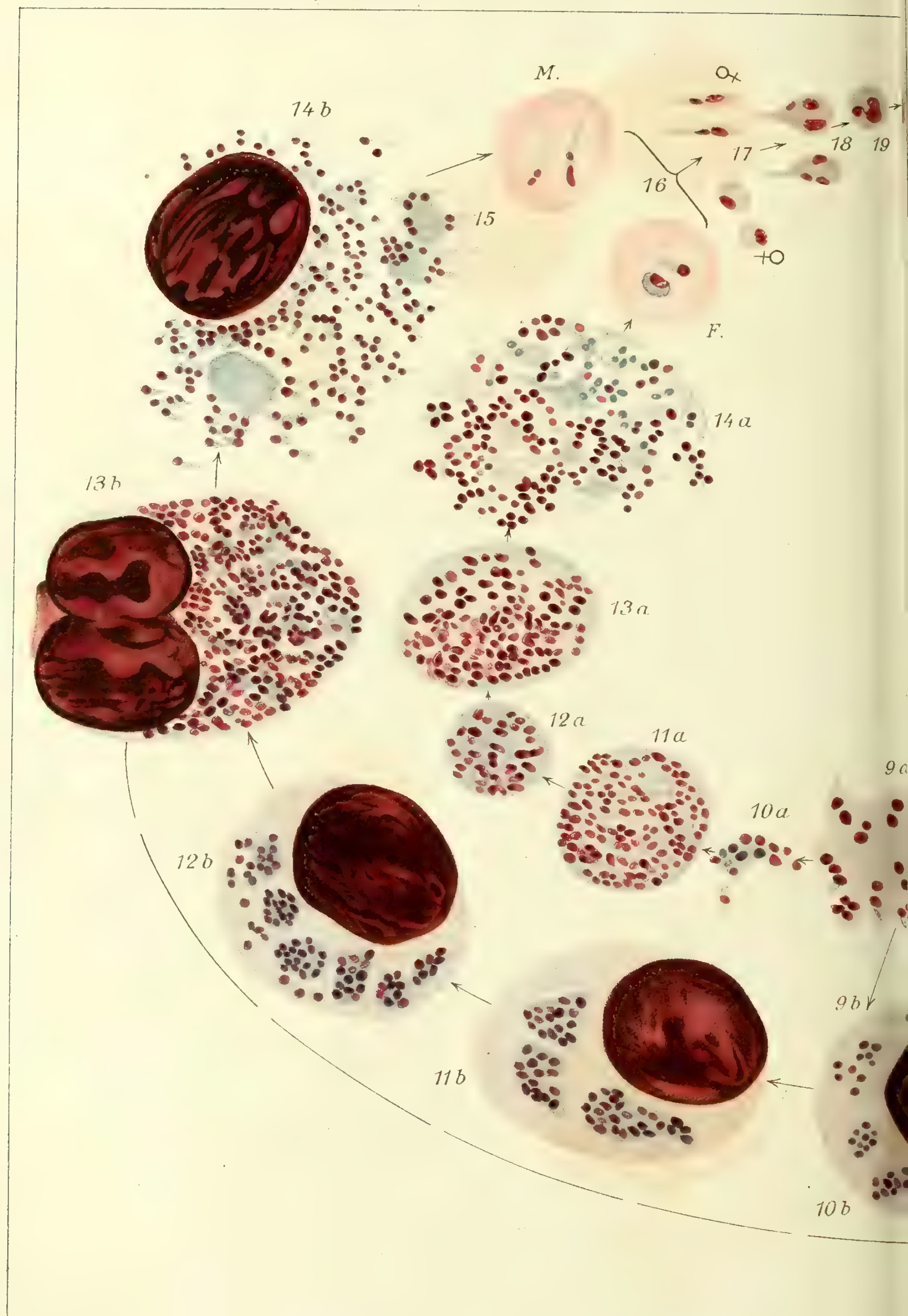
Tafel IV.

Schnitt durch einen Knoten der Niere bei Küstenfieber.

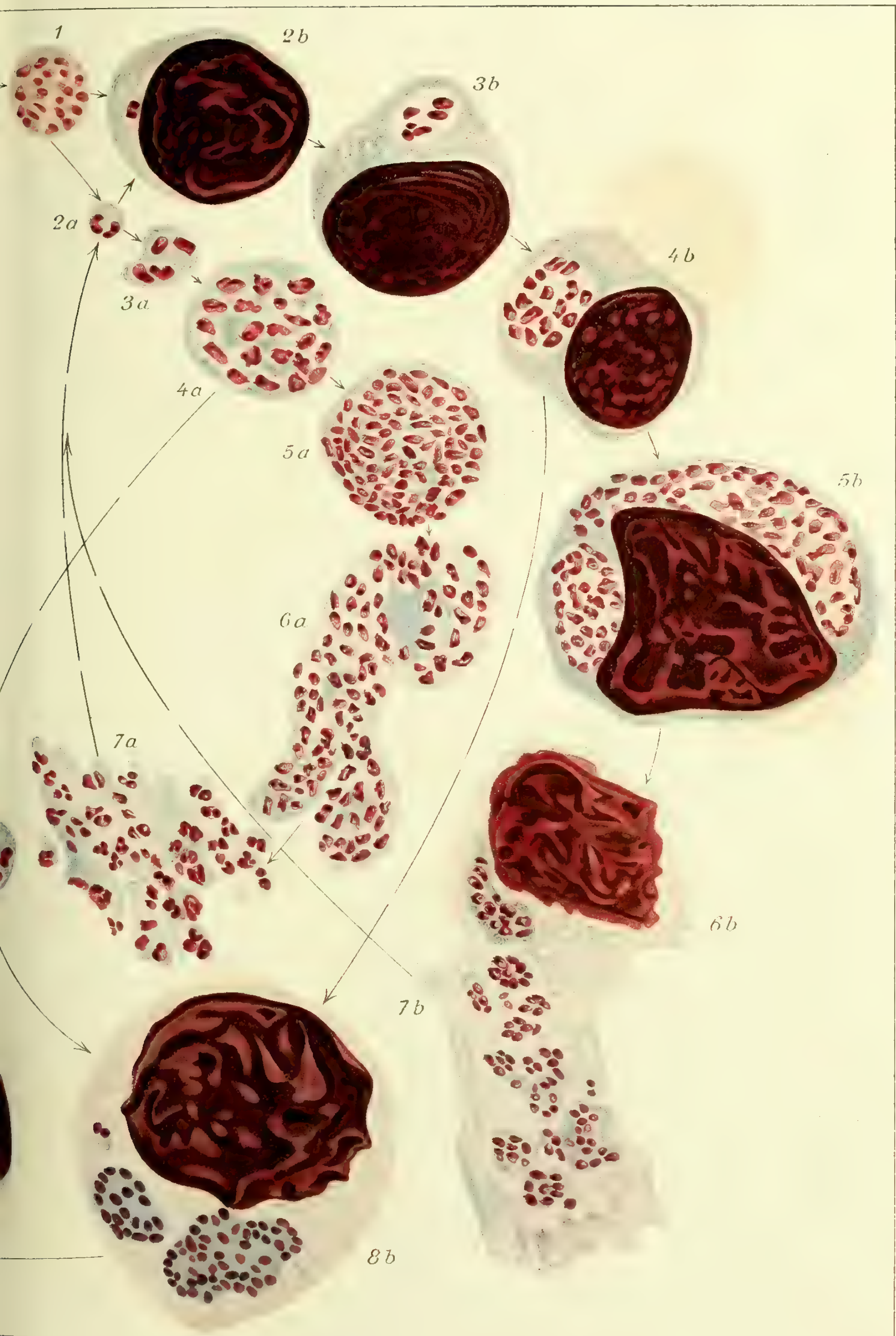
[Nach Präparaten des Referenten.]



Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.



Chase gez.
Verlag von

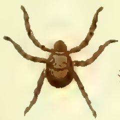


...na.

Lith. Anst. v. A. Giltsch, Jena



1.



2.



5.



3.



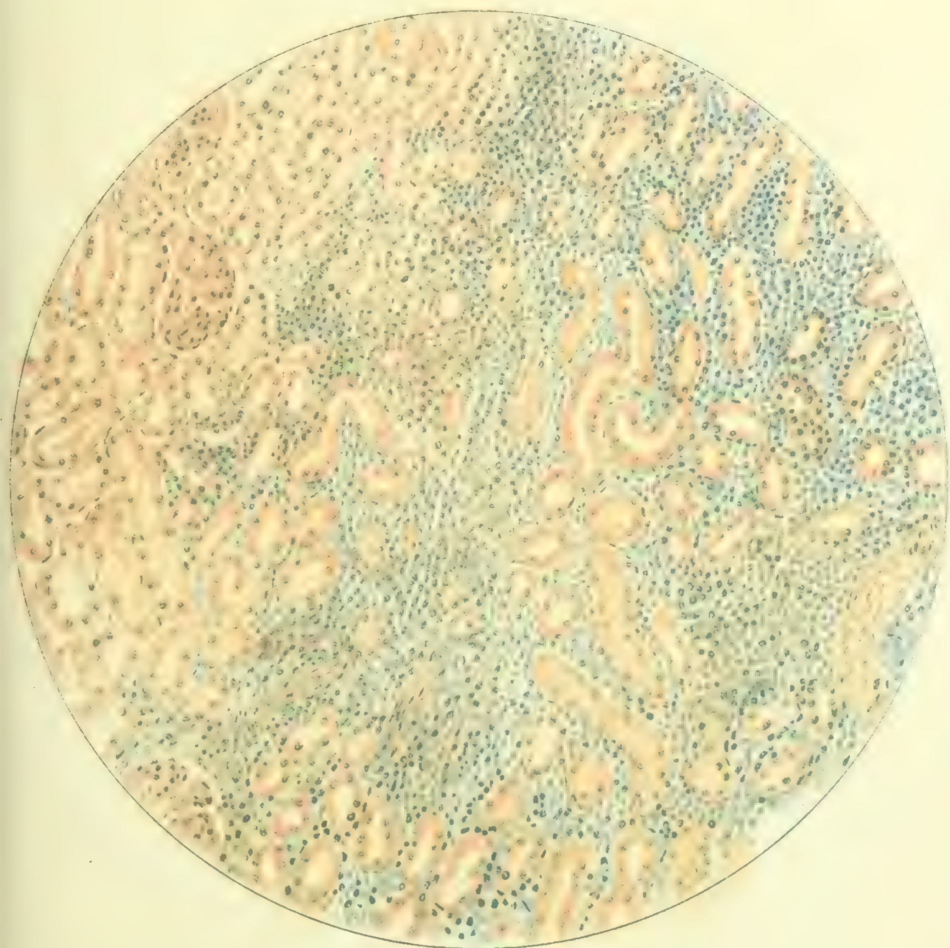
4.





6.

Chase gez. Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. A. Giltsch, Jena.



Chase gez. Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. A. Giltsch, Jena

VII.

Immunität bei Protozoeninfektionen.

Von

Prof. Dr. **Claus Schilling,**

Berlin.

Mit 1 Figur im Text.

Einleitung.

Wenn das Gesamtbild der Immunität bei den Protozoenkrankheiten noch nicht so abgerundet ist wie bei den bakteriellen Infektionen, so hat dies darin seinen Grund, daß die Bedingungen für das Studium der ersteren wesentlich ungünstiger liegen als bei den letzteren: einige pathogene Protozoen kommen nur beim Menschen vor und sind auf Tiere nicht übertragbar, z. B. der praktisch wichtigste Erreger, der der Malaria. Andere müssen zur Erhaltung des Stammes ständig von Tier zu Tier übertragen werden und durch diese Tierpassagen wird der biologische Charakter solcher Protozoenstämme wesentlich verändert. Nur ganz wenige Protozoen lassen sich außerhalb des Tierkörpers auf künstlichem Nährboden züchten. Vielfach sind wir gezwungen, die Krankheitserreger auf Tiere zu übertragen, bei denen sie spontan gar nicht vorkommen. Die natürlichen Uebertragungsbedingungen im Laboratorium nachzuahmen, wäre uns nur bei wenigen Infektionen möglich, da manche Ueberträger (z. B. Glossinen, Conorrhinus) nur in den Tropen vorkommen und überhaupt nicht nach unseren heimischen Laboratorien gebracht werden können. Deshalb sind wir, um uns manche Tatsachen verständlich zu machen und sie in den Rahmen des gesamten Bildes einzufügen, vielfach noch auf Hypothesen angewiesen, oder genötigt, Beobachtungen bei einer Krankheitsform auf andere zu übertragen.

Aus unserer Betrachtung ausscheiden müssen wir die krankheitserregenden Protozoen des Darmes (Amöben, Ciliaten, Flagellaten), weil über eine Immunität diesen gegenüber bisher noch nichts Experimentelles bekannt ist; ferner aus dem gleichen Grunde die Gruppe der Leishmania. Es kommen also, mit Ausnahme der Syphilis, nur die Protozoeninfektionen des Blutes in Betracht. Auch die Syphilis soll hier nur insoweit in den Kreis der Betrachtungen hereingezogen werden, als sich ungezwungene Berührungspunkte ergeben.

I. Immunität im unbeeinflußten Verlauf der Protozoeninfektionen.

Bei allen Protozoenkrankheiten, seien sie spontan entstanden oder auf experimentellem Wege erzeugt, vergeht eine gewisse Zeit, bis sich die dem Körper einverleibten Parasiten soweit vermehrt haben, daß sie mikroskopisch oder durch den Tierversuch nachgewiesen werden können. Diese Inkubationszeit beträgt z. B. bei den Recurrens-Spirosomen*), welche wir in Mäusen weiterzüchten, bei intraperitonealer Impfung nur 1—2 Stunden, bei den verschiedenen Malariaformen, welche durch die Stiche von Anopheles übertragen werden, 10 bis 14 Tage, bei Pirosoma 3—7 bzw. 8—14 Tage usw.

Während dieser Zeit vermehren sich die Parasiten ständig, ohne daß sich sogen. Prodromalerscheinungen bemerkbar machen. Für Malaria- und Rückfallfieber ist es die Regel, daß sie den Infizierten im besten Wohlsein überfallen. Mit einem Schlage setzen dann die Symptome der Krankheit ein und erreichen oft in weniger als einer Stunde ihre volle Höhe.

Pathogenese des ersten Anfalles. Nicht selten steigt innerhalb kurzer Zeit die Zahl der Parasiten so rapide an (Trypanosomen, Spirosomen), daß schon allein die Entziehung von Nährstoffen für schwere Störungen verantwortlich gemacht werden könnte. Doch scheint gerade dieses Moment nur von untergeordneter Bedeutung zu sein, denn man kann z. B. bei einer Nagana-Infektion der Pferde oder Hunde beobachten, daß das Blut große Massen Parasiten enthält, ohne daß das bereits schwer erkrankte Tier daran zugrunde geht; die Parasiten verringern sich wieder und verschwinden manchmal ganz aus dem Blute, und das Tier erholt sich wieder. Die Wirkung dieser Parasitenarten kann also nicht in der Entziehung wichtiger Nahrungsstoffe bestehen.

Bekanntlich fällt bei unkomplizierten Malaria-Erstlingsfiebern der Paroxysmus exakt mit der Teilung der Schizonten zusammen. Wir müssen annehmen, daß bei diesem Vorgange Substanzen frei werden, welche als Gifte auf die Zellen des Körpers, namentlich des Gehirns wirken und so den charakteristischen Anfall auslösen; ich möchte sie als „paroxysmale Toxine" bezeichnen. Auch bei anderen Protozoen-Infektionen besteht dieser Parallelismus zwischen einer starken Vermehrung der Parasiten im peripheren Blute und dem Auftreten von Fieber und von objektiven wie subjektiven Krankheitserscheinungen (Schlafkrankheit, Recurrens). Bei diesen und anderen Infektionen spielen sich die Teilungen der Parasiten kontinuierlich, nicht wie bei der Malaria in einem zeitlich scharf begrenzten Rhythmus ab, und deshalb verläuft denn auch die Fieberkurve des Paroxysmus nicht nach dem intermittierenden Typus der Malaria, sondern mehr gestreckt, nicht so jäh ansteigend, über mehrere Tage ausgedehnt.

Interessant ist die Frage, wie es kommt, daß bei den Protozoen-Infektionen der Beginn der Erkrankungen ein so plötzlicher ist, obwohl doch schon lange vorher, während der ganzen Inkubationszeit, Teilungen der Parasiten stattgefunden haben, also auch paroxysmale Toxine in immer steigender Menge in den

*) Der Name „Spirochäten" muß für den von Ehrenberg aufgestellten Typus reserviert bleiben. Die pathogenen „Spirochäten" fasse ich unter dem Namen „Spirosomen" zusammen; für die Syphilis-„Spirochäte" ist der Name Treponema pallidum korrekt.

Kreislauf gelangt sind. Nach dem ganzen Verlaufe der Inkubationszeit und des einsetzenden Anfalles muß man annehmen, daß die Menge der Toxine erst einen gewissen Schwellenwert erreichen muß, ehe die Organe, vor allem das Zentralnervensystem, darauf reagieren. Die Zellen dieser Organe scheinen eine gewisse Toleranz gerade gegen diese Toxine zu besitzen, die sie geringen Mengen gegenüber ganz indifferent läßt und erst durchbrochen wird, wenn eine gewisse Menge von Toxinen im Blute zirkuliert. Auch während der Perioden zwischen den Anfällen ist zu beobachten, — Ross und Thompson haben diese Abschnitte genau studiert — daß z. B. Malaria-Schizonten in mäßiger Anzahl im Blute kreisen, ohne daß irgendwelche Krankheitserscheinungen auftreten. Fast noch schärfer tritt dieses plötzliche Einsetzen schwerer Störungen bei den Trypanosomeninfektionen der Mäuse und Ratten hervor. Diese Tiere erscheinen gar nicht merkbar krank, obwohl ihr Blut von Parasiten wimmelt. Ganz plötzlich werden sie aber von Krämpfen befallen und gehen innerhalb einer halben Stunde zugrunde. Auch hier gewinnt man den Eindruck, daß diejenigen Substanzen, welche die Zellen schädigen, lange latent bleiben, um dann plötzlich mit katastrophaler Wucht in das Getriebe des Organismus einzugreifen und diesen zu zerstören.

Wir werden der Tatsache, daß bei den Protozoeninfektionen Schwellenwerte eine gewisse Rolle spielen, noch wiederholt begegnen.

Wirken die paroxysmalen Toxine als immunisierende Antigene? Beim Malaria-Paroxysmus sinkt schon wenige Stunden nach dem Schüttelfrost und dem Anstieg des Fiebers die Temperatur wieder zur Norm und unter diese und bleibt niedrig, bis die nächste Schizogonie wieder neues Toxin liefert. Aus diesem eigentümlichen, raschen Verschwinden aller Erscheinungen muß man schließen, daß die Toxine nur auf ganz kurze Zeit wirken, daß sie sehr schnell vom Körper bzw. denjenigen Zellen, welche sie — nach Ehrlichs Vorstellungen — verankert haben, unschädlich gemacht, assimiliert und dadurch neutralisiert werden. Sie haben also nur eine ganz kurze Zeit zur Verfügung, während der sie als Antigen wirken könnten.

In unbehandelten Malariafällen — Ruge z. B. teilt einen solchen mit, — können sich die Anfälle regelmäßig jeden zweiten Tag wochenlang (in Ruges Fall mehr als 20 Tage lang) wiederholen, ehe eine nennenswerte Abnahme in ihrer Intensität eintritt. Daraus läßt sich entnehmen, daß den paroxysmalen Toxinen keine nennenswerte Antigenwirkung zukommt.

Der rezidivierende Charakter der Malaria, des Rückfallfiebers könnte mit den Erscheinungen in Parallele gesetzt werden, welche sich bei wiederholter parenteraler Zufuhr artfremden Eiweißes einstellen (anaphylaktischer Shock). Bei der Vermehrung der Malariaparasiten z. B. (Schizogonie), treten ja in der Tat artfremde Stoffe, eben die paroxysmalen Toxine, ins Blut des Menschen über. Allein die Uebereinstimmung ist doch nur eine recht oberflächliche. Vor allem wiederholen sich die Anfälle ja in langer Reihe, während es gerade ein Charakteristikum des anaphylaktischen Phänomens ist, daß sich, wenn der erste oder zweite Shock (durch untertödliche Dosis erzeugt) überwunden wurde, bei der 3. Injektion komplette Antianaphylaxie eintritt. Immerhin ist diese Frage interessant genug, um näher geprüft zu werden.

Ausgang des ersten Anfalles. Bei einigen Protozoeninfektionen endet oft bereits der erste Anfall tödlich, so namentlich beim Küstenfieber, bei den Pirosomosen, bei der Spirosomose der Hühner und bei den akutesten Formen der (experimentellen) Trypanosen. Auch beim Rückfallfieber des Menschen sind Todesfälle im ersten Anfall beobachtet worden (Hödlmoser). Am häufigsten aber kommt dieser Ausgang zur Beobachtung, wenn wir unsere kleinen Laboratoriumstiere mit großen Mengen der an diese Versuchstiere extrem angepaßten Parasiten (Trypanosomen, Spirosomen, Pirosomen) infizieren; dann tritt der Tod der Tiere oft schon nach 2—3 Tagen ein.

Im Gegensatz dazu stehen Protozoeninfektionen, vor allem die Malaria, dann das Rückfallfieber, viele Arten von Pirosomosen und die überwiegende Mehrzahl der Trypanosen sowie Fälle von Recurrens, welche nur ausnahmsweise bereits im ersten Anfall tödlich sind. Am Ende der Reihe ist die Syphilis zu nennen, bei der auch die foudroyantesten Fälle Wochen bis Monate lang dauern. Wir sehen also bei den Protozoeninfektionen alle Abstufungen von ganz akuten bis zu extrem chronischen Krankheitsformen.

Folgen des ersten Anfalles: Wird der erste Anfall überstanden, so ergeben sich zwei Möglichkeiten: entweder ist damit der Krankheitsprozeß endgültig beendet, volle Heilung eingetreten und alle Parasiten abgetötet; oder einige Parasiten bleiben im Organismus des Wirtes enthalten.

Die erste Möglichkeit, eine Sterilisatio magna, ist in denjenigen seltenen Fällen von Küstenfieber gegeben, in welchen es zur Heilung der Rinder kommt, ferner bei Spirosomose der Hühner und der Gänse; auch beim Rückfallfieber des Menschen ist etwa in 1,5 Proz. der Fälle schon mit einem Anfalle die Krankheit beendet. Die letztgenannten Infektionen waren Gegenstand eingehender Untersuchungen von Gabritschewsky, Marchoux & Salimbeni, Levaditi, Uhlenhuth, Neufeld & v. Prowazek. Und gerade bei diesen Infektionen sind wertvolle Ergebnisse für unser Verständnis von dem Wesen der Krisis gewonnen worden, so daß diese Ergebnisse hier etwas ausführlicher besprochen werden müssen.

Die Infektion mit Spirosoma gallinarum verläuft sowohl bei Hühnern, welche durch den Stich von Argas reflexus, als auch bei solchen, welche durch Einspritzung von Spirosomen-haltigem Blute infiziert wurden, derart, daß die Parasiten sich im Verlaufe von 2—3mal 24 Stunden lebhaft vermehren, so daß das Blut von einzelnliegenden, sich lebhaft bewegenden Spirosomen wimmelt. Kurze Zeit, nachdem dieser Höhepunkt erreicht ist, fangen die Spirosomen an, sich zu mehren, zusammenzulegen, dann immer größere Knäuel und Zöpfe zu bilden. Auf dieses Phänomen der Agglomeration werde ich später noch zu sprechen kommen.

Die Krisis. Am 5.—6. Tage gehen die Tiere entweder zugrunde, oder es tritt innerhalb weniger Stunden ein Abfall der Temperatur, die während des Anfalls erhöht war, ein und gleichzeitig nimmt die Zahl der Spirosomen rasch ab, so daß man innerhalb weniger Stunden keine einzelnen oder verknäuelten Parasiten mehr finden kann. Sie werden offenbar restlos in dem Blutplasma gelöst.

Diese Eigenschaft des Blutes (Serums) haben schon Marchoux & Salimbeni entdeckt. Sie kann auch noch nach einem Monat in voller Stärke nachgewiesen werden. Das Serum verliert diese Eigenschaft, wenn es auf 55^0 $^1/_2$ Stunde lang erwärmt wird. Es kann sich in diesem Falle nur um das Auftreten parasitizider Substanzen, um Antikörper handeln.

Es war nun interessant, zu untersuchen, wann diese parasitiziden Antikörper auftreten, ob sie schon vor der Krisis in nachweisbaren Mengen vorhanden sind. Diese Feststellung ist, wie wir später sehen werden, von prinzipieller Bedeutung. Ich habe in dieser Richtung eine größere Reihe von Versuchen an Hühnern angestellt. Die Antikörper treten erst mit dem Moment der Krisis, dann aber auch in kurzer Zeit und in bedeutenden Mengen auf.

Bei Recurrens, die sich leicht bei Ratten in ziemlich gleichmäßiger Weise erzeugen läßt, tritt entweder nach 3—4 Tagen der Tod ein, oder der erste Anfall endet, ähnlich wie bei Hühnerspirosomose, in etwa 24 Stunden kritisch. Ratten wurden mit einem russischen Rückfallfieberstamm intraperitoneal geimpft und auf der Höhe der Infektion, oder zu Beginn der Krisis, wenn eben eine Abnahme in der Zahl der Spirosomen konstatiert werden konnte, oder 1—2 Tage nach dem Verschwinden der Parasiten getötet, das gewonnene Serum durch Asbestfilter filtriert, um die noch darin enthaltenen Krankheitserreger zu entfernen, dann mit spirosomenhaltigem Blute vom 2. Tage der Erkrankung (Maus) gemischt, eine Stunde stehen gelassen und nun Mäusen in die Bauchhöhle eingespritzt. Die Versuche ergaben, daß auf der Höhe der Erkrankung keine Spur von Antikörpern vorhanden ist, daß aber, sobald eine Abnahme der Spirosomen im Blute der Ratten festzustellen war, auch schon deutlich die Schutzwirkung des Serums hervortritt, und daß nach vollendeter Krisis ein reichlicher Gehalt an Antikörpern vorhanden ist. Die Schutzstoffe werden also nicht allmählich in steigender Menge in das Serum abgegeben, sondern innerhalb weniger Stunden in die Blutbahn geworfen.

Die Wirkung dieser Antikörper besteht nun darin, daß sie die Parasiten unmittelbar abtöten. Es läßt sich dies unschwer im Reagenzglas oder im hängenden Tropfen nachweisen. Die ersten Versuche in dieser Richtung rühren von Gabritschewsky her, der mit dem Serum von Recurrens-Rekonvaleszenten arbeitete. Er hatte 1896 konstatiert, daß unter der Einwirkung des Serums von Personen, welche das Rückfallfieber überstanden hatten, innerhalb von 2 Stunden die Spirosomen unbeweglich werden, Auftreibungen an den fadenförmigen Körpern erkennen lassen, und schließlich völlig absterben. Die von ihm angegebene Auswertungsmethode für solche Sera ist nach meinen Versuchen nicht genügend exakt. Doch hat Gabritschewsky bei einem Versuche am Affen immerhin klar zeigen können, daß diese parasitiziden Substanzen während der Krisis in sehr geringen Mengen vorhanden sind, daß sie auch sofort nach der Krisis nicht wesentlich zunehmen, sondern erst etwa 36 Stunden nach dem Verschwinden der Spirosomen, dann aber in sehr energisch wirksamer Form zu finden sind. Schon 4 Tage nach der Krisis aber waren diese parasitiziden Antikörper so gut wie gänzlich wieder verschwunden, obwohl eine erneute Impfung des Affen dessen absolute Immunität erwies.

Aehnliche Versuche haben Novy & Knapp und Manteufel angestellt. Namentlich der letztere hat eine Versuchsanordnung gewählt, die dem Pfeifferschen Versuch nachgebildet ist. Er sah dann schon nach wenigen Minuten im Leibe der Parasiten Körnungen auftreten, dann verschwanden die Spirosomen vollständig und ließen sich nur durch Färbung als Schatten nachweisen. Der gleiche Vorgang ist auch außerhalb des Tierkörpers im Reagenzglase zu beobachten, er geht rascher vor sich, wenn man die Mischung von Serum und Spirosomenblut auf 37 ^{0} erwärmt.

Dieselben Erscheinungen der Parasitizidie konnten Neufeld & v. Prowazek bei der Spirosomose der Hühner beobachten. Ein Serum eines Huhnes, das die Krisis 9 Tage zuvor überstanden hatte, immobilisierte die Parasiten noch in einer Verdünnung 1:1000. Diese Autoren vermochten auch zu zeigen, daß die Parasitizidie auf Wirkung eines Ambozeptors beruht, der der Ergänzung durch ein Komplement bedarf.

Die Entwickelung der individuellen Unempfänglichkeit ist eine außerordentlich schnelle; schon an demselben Tage, an welchem die Krisis eintritt (in Manteufels Versuchen am dritten Tage nach der

Impfung), verfügen Ratten über eine hinreichende Immunität, ein Phänomen, dem wir nur bei den Protozoen begegnen.

Die Rolle der Phagocyten, und zwar besonders der mononukleären Makrophagen bei der Vernichtung der Spirosomen ist Gegenstand einer sehr eingehenden Kontroverse zwischen Metschnikoff, Cantacuzène und Levaditi einerseits, und Gabritschewsky, Uhlenhuth, Neufeld & v. Prowazek und Manteufel andererseits gewesen. Nach den Versuchen der letztgenannten Autoren werden wohl in den Zellen der Milz und des Knochenmarks Spirosomen gefunden, aber es wird von ihnen bestritten, daß die Phagocytose, wie Metschnikoff und seine Schule behaupten, bei der Krisis und der anschließenden Immunität eine wesentliche Rolle spielt.

Der Nachweis der Antikörperbildung im Verlauf der Infektion ist bei verschiedenen Erkrankungen geführt worden; wohl zuerst von Rabinowitsch & Kempner bei der Trypanosomeninfektion der Ratte (Tryp. lewisi). Wenn im Blute künstlich infizierter weißer Ratten die Trypanosomen mikroskopisch nicht mehr nachweisbar sind, so gehen (Super-)Infektionen nicht mehr an.

Durch ganz ähnlich angeordnete Versuche konnten Nocard & Theiler bei der Pirosomose der Hunde zeigen, daß sich auch hier kräftig wirksame Antikörper im Blutserum entwickeln. Bei der Pirosomose der Rinder dagegen vermißten Kossel & Schütz jeglichen Antikörper im Serum gesalzener Tiere.

Ebenso ist es bei der Malaria bisher noch nicht gelungen, Antikörper nachzuweisen.

Für mit Trypanosoma brucei infizierte Tiere (Esel) konnten Kleine & Möllers den Beweis erbringen, daß im Blute des vorbehandelten Tieres Schutzstoffe auftreten, welche, gleichzeitig mit den Trypanosomen einer Maus einverleibt, diese gegen die Infektion schützen. Auch ein deutlicher Heilwert wohnt diesem Serum inne.

Auf die Tatsache, daß im Verlauf der Trypanosomeninfektionen Antikörper auftreten und daß solche Tiere gegen Reinfektionen bzw. Superinfektionen unempfindlich sind, gründet Laveran ein System der Trennung der Trypanosomenarten. Wegen der Wichtigkeit der Frage möge hier ein Beispiel angeführt sein (aus: Laveran, Ann. Past., 1907, S. 344).

Ein Schaf, das in Segou am 8. März 1906 infiziert worden war mit einem Trypanosoma cazalboni, das Pecaud bei Pferden, Eseln und Rindern im Sudan gefunden hatte und das Laveran als Tryp. pecaudi bezeichnet hatte, war nach Paris gebracht worden.

Sein Blut war für Meerschweinchen und Mäuse infektiös. Am 16. Juli und 3. August 1906 ist das Blut nicht mehr infektiös (Hund 30 ccm Blut). 8. September 1906 wird das Schaf mit seinem eigenen Virus, das inzwischen in Meerschweinchen weiter gezüchtet war, geimpft; keine Infektion (Hund 20 ccm Blut). Diese Reinokulation beweist meines Erachtens nicht, daß das Tier auch wirklich immun war. Denn es ist aus den Versuchen namentlich von Martini bekannt und neuerdings z. B. durch Versuche von Mesnil bei Tryp. gambiense, und von Bruce mit Tryp. pecorum, bestätigt, daß schon wenige künstliche Passagen durch Tiere, bei denen eine spontane Infektion nicht vorkommt, genügen können, um ihre Pathogenität wesentlich zu ändern. Passagen, 4 Monate lang durch Meerschweinchen geführt, können die Virulenz des Trypanosomas für das Schaf, das an

sich schon eine beträchtliche Widerstandsfähigkeit gegen die Infektion besitzt, in ganz unberechenbarer Weise herabgesetzt haben. — Am 3. Nov. wird dasselbe Tier mit einem Stamm von Tryp. dimorphon infiziert, die Infektion geht an.

Laveran schließt aus diesen und ähnlichen Versuchen, daß Tryp. Pecaudi und Tryp. dimorphon verschiedene Arten seien. Er hat hauptsächlich mit Hilfe dieser Methode eine ganze Reihe von neuen Trypanosomenarten aufgestellt, andere für identisch erklärt. Ich kann diesen Schlußfolgerungen nicht zustimmen. In dem oben angegebenen Beispiel war das Trypanosoma dimorphon seit 1903, also 3 Jahre lang, in verschiedenen Tieren, namentlich in Mäusen, fortgezüchtet worden! Das als Tryp. dimorphon bezeichnete Flagellat kann sehr wohl ursprünglich mit Tryp. pecaudi identisch gewesen sein; im Verlauf der zahlreichen Passagen hat es seine Virulenz so verändert, daß es für ein Schaf, wie es zum obigen Versuch verwendet wurde, infektiös ist. Deshalb kann ich das Laveransche Verfahren der „Kreuzinokulationen" nicht als einwandfrei erkennen. Sollen solche Versuche wirklich beweisend sein, so müssen sie an Tieren geprüft werden, die durch den Stich der natürlichen Ueberträger infiziert sind, und nach eventuell eingetretener Heilung muß die Infektion mit der zu prüfenden anderen Parasitenart gleichfalls durch das übertragende Insekt stattfinden.

Außer den eben geschilderten, parasitiziden Antikörpern haben sich nun noch eine ganze Reihe von Reaktionsprodukten im Blutserum von Tieren bzw. Menschen, die mit pathogenen Protozoen infiziert waren, nachweisen lassen. Welche Beziehungen diese sekundären Reaktionsprodukte zu den primären Immun-Antikörpern besitzen, darüber ist noch nichts bekannt; beide entstehen ohne Zweifel neben- und unabhängig voneinander.

a) Präzipitine. Mayer hat aus Trypanosomen (Nagana) durch 3-tägige Verdauung mit Trypsin einen Parasitenextrakt gewonnen, dessen reines Filtrat, mit dem Serum eines mit Nagana infizierten Hundes gemischt, Ausfällung eines dickflockigen, bröckeligen Niederschlages ergab. Diese Reaktion trat bei Verwendung des Serums von einem Hunde, der mit Tryp. equinum infiziert war, nicht ein, war also spezifisch. Verf. hat den Versuch nachgemacht, aber die Resultate Mayers nicht bestätigen können. Dieser Weg, zu einer Differenzierung der Trypanosomenarten zu gelangen, ist bisher nicht weiter verfolgt worden.

b) Agglomeration. Laveran & Mesnil haben zuerst bei Tryp. Lewisi und später auch bei den pathogenen Trypanosomen Agglomeration beobachtet: die Flagellaten legen sich mit den hinteren Enden aneinander und bilden sternförmige Figuren, in denen die einzelnen — 12 oder mehr — Individuen lebhaft beweglich bleiben. Dieses Phänomen tritt auf, wenn man Blut eines infizierten Tieres eine Zeitlang stehen läßt; ganz besonders aber, wenn man Serum vom Pferd, Schwein, Schaf oder Ziege zusetzt; dagegen ist Menschen-, Ratten-, Hühner-, Gänseserum unwirksam.

Die Agglomeration tritt auch dann ein, wenn man das Komplement des betr. Serums durch ein Antikomplement absättigt, die Trypanosomen bleiben in diesem Falle aber beweglich (Manteufel). Abgetötete Trypanosomen und Spirosomen (Manteufel) werden nicht agglomeriert. Nach den Untersuchungen von Mesnil & Brimont

besteht kein Zusammenhang zwischen agglomerierenden und Schutzstoffen eines Serums.

Die Agglomeration ist im allgemeinen spezifisch (SCHILLING & JAFFÉ).

BECK sah bei mit Tryp. gambiense infizierten Ratten, bei denen die Parasiten periodisch auftraten und wieder verschwanden, kurz vor der Krisis eine Klumpenbildung und ein Absterben der Trypanosomen. Solches Serum wirkte auch in vitro innerhalb 30 Minuten agglomerierend auf die zugesetzten Tryp. gambiense, nur schwach auf Tryp. equiperdum und gar nicht auf Tryp. brucei und lewisi.

Die Agglomeration der Hühner- und Recurrensspirosomen kurz vor dem kritischen Verschwinden dieser Parasiten ist bereits oben erwähnt worden.

LANGE konnte im Gegensatz zu MANTEUFEL konstatieren, daß abgetötete Trypanosomen gleichfalls unter der Einwirkung spezifischer Sera agglomerieren. Er stellte hierzu homogene Emulsionen von gewaschenen und mit Formalin versetzten Trypanosomen her; Kontrollen mit normalen Seris sind bei jedem Versuch notwendig, da auch diese gelegentlich bis 1:100 agglomerieren. Die Sera von mit jenen Trypanosomen infizierten Tieren zeigten hohe (1:400), zum Teil sehr hohe (1:25000) Titer. Die Spezifität ist keine absolute, da auch Tryp.-brucei-Emulsionen von Dourineserum agglomeriert wurden, aber nicht in so hohem Grade wie Tryp.-equiperdum-Emulsionen. Die Reaktion wurde auch von UHLENHUTH und von ZWICK & WINKLER angewendet, die gute Resultate damit erzielten. Vielleicht kann die Reaktion bei der Diagnose der Schlafkrankheit gute Dienste leisten.

c) „Attachement" nach LEVADITI & MUTERMILCH. Mischt man trypanosomenhaltiges Blut mit Leukocyten (Peritoneal-Exsudat) eines mit derselben Trypanosomenart infizierten Tieres, so kann man beobachten, wie die Trypanosomen mit ihrem Hinterende an den Leukocyten festkleben. Die beiden Autoren hielten anfangs diese Reakttion für hinreichend spezifisch, um die Arten dadurch zu trennen. Später haben aber LAVERAN & THIROUX konstatiert, daß von einer Spezifität keine Rede sein könne. Serum einer gegen Tryp. dimorphon immunen Ziege gab das Phänomen überhaupt nicht; es hat also mit der Immunität keinen Zusammenhang. Auch infizierte Tiere (Tryp. gambiense) geben nicht in allen Fällen die Reaktion. — Es scheint sich dabei nur um eine Variation der Agglomeration zu handeln, da die Reaktion auch mit toten Leukocyten gelingt.

d) Trypanolyse. LÉGER und RINGENBACH haben Sera trypanosomeninfizierter Tiere und verschiedene Trypanosomenarten gemischt und bei 37° gehalten. Nach kurzer Zeit trat in einigen Fällen Auflösung der Parasiten ein; aber irgendeine Spezifität der Wirkung, etwa nur auf die homologen Trypanosomen, war nicht zu konstatieren.

e) Agglutination der Erythrocyten. YORKE hat dieses Phänomen genauer studiert, nachdem es schon von einer ganzen Anzahl von Autoren beobachtet worden war. Es tritt ein, wenn das Blut eines mit Trypanosomen infizierten Tieres bzw. Menschen defibriniert, abzentrifugiert und dann mit gewaschenen Blutkörperchen derselben Tierart versetzt wird. Auch das langsame Eintrocknen eines großen Blutstropfens auf dem Objektträger läßt das Phänomen besonders schön hervortreten. Das Blutplasma enthält mehr Agglu-

tinin als das durch Gerinnung ausgepreßte Serum. Temperaturen von 37° verhindern die Reaktion, je mehr sie sich 0° nähern, desto stärker wird die Reaktion. Normales Blut enthält Spuren des Agglutinins, die aber durch Verdünnung mit 2 Teilen Kochsalzlösung unwirksam gemacht werden können. Auch bei Spirosomeninfektionen tritt diese Erscheinung auf.

Es erscheint ohne Zweifel der Mühe wert, das Phänomen zur Diagnose der Schlafkrankheit, der Nagana, mit heranzuziehen und seine Zuverlässigkeit zu kontrollieren, wobei die Häufigkeit der Recurrensinfektion in Afrika zu berücksichtigen wäre.

f) Menschliches Serum wirkt auf Trypanosoma brucei sehr energisch, und zwar nur im Tierkörper, nicht im Reagenzglase (Laveran, Mesnil). 0,5 ccm, einer mäßig stark infizierten Maus injiziert, bewirken rasches Verschwinden der Parasiten; doch pflegt sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nach 4—8, manchmal erst nach 18 Tagen ein Rezidiv einzustellen. Wiederholte Injektionen bringen zwar anfänglich die gleiche Wirkung hervor, doch allmählich versagt das Serum, die Tiere gehen ein. Aehnlich wirkt das menschliche Serum auf Tryp. evansi, equinum und dimorphon. Das Serum immobilisiert und löst die Trypanosomen in der Zirkulation. Erwärmung auf 56° zerstört das aktive Prinzip erst nach mehr als einer Stunde. Affenserum ist unwirksam gegen Naganatrypanosomen; ebenso das vieler anderer normaler Tiere.

Das normale Serum besitzt keinerlei kurative oder präventive Wirkung gegenüber Tryp. gambiense (Thiroux). Hierauf läßt sich eine sichere Trennung dieses Trypanosomas von anderen Arten, z. B. bei frei lebenden Tieren, die als „Reservoirs" für Tryp. gambiense dienen könnten, gründen.

Die wirksame Substanz gehört zu den Serumglobulinen (Goebel). Sie wird durch Erwärmen (64°) völlig zerstört und kann durch Komplementzusatz nicht reaktiviert werden. Opsonische Eigenschaften besitzt das Serum nicht.

g) Opsonine. Laveran & Mesnil und Mesnil & Brimont konnten, wenn sie spezifisches antikörperhaltiges Serum (gegen Trypanosoma lewisi, evansi und brucei) zusammen mit diesen Parasiten in die Bauchhöhle von Meerschweinchen etc. brachten, dort innerhalb der ersten 30 Minuten alle Stadien der Phagocytose beobachten.

Demgegenüber betonen Uhlenhuth & Woithe und Manteufel und Sauerbeck die sekundäre Rolle der Phagocyten: diese treten erst in Aktion, wenn die Parasiten (durch parasitizide Antikörper) geschädigt sind. Daß echte Opsonine hier nicht wirksam sein können, geht schon daraus hervor, daß das Serum auf 56° $^1/_2$—1 Stunde lang erwärmt werden kann, ohne seine Wirksamkeit einzubüßen.

h) Komplementbindung. Landsteiner, Müller & Pötzl haben zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß Sera dourineinfizierter Kaninchen mit einem Antigen aus Meerschweinchenleber das Bordet-Gengousche Phänomen der Komplementablenkung ergaben. Doch ist hierbei, wie bei den mit Kaninchen angestellten Versuchen anderer Autoren, zu berücksichtigen, daß auch normale Kaninchensera die Reaktion in sehr energischer Weise geben können. Die Ergebnisse von Landsteiner usw. wurden von Hartoch & Yakimoff bestätigt. Sie benutzten wässerige Auszüge aus Lebern von normalen und von mit Nagana, Surra, Dourine und Mal de Caderas infizierten Meer-

schweinchen: für all diese Antigene war das Ergebnis das gleiche, nämlich unspezifische Hemmung. Die Reaktion tritt bei frisch mit Dourine infizierten Kaninchen schon nach 11 Tagen auf und dauert, auch wenn diese Tiere durch Atoxyl geheilt sind, noch monatelang an.

Manteufel & Woithe benutzten als Antigen wässerige Auszüge von trypanosomenhaltigem Blute. Auch sie konstatierten, ebenso wie Schilling & Hösslin, bei normalen Kaninchen hemmende Substanzen. Die Resultate dieser Autoren sind sehr ungleichmäßig; die mit Atoxyl geheilten Kaninchen z. B. ließen die Reaktion stets vermissen (also contra Hartoch & Yakimoff). Manteufel & Woithe, Schilling & Hösslin kommen deshalb zu dem Ergebnis, daß komplementablenkende Substanzen, wenn sie überhaupt im Verlaufe von Trypanosen entstehen, nur sekundäre Erscheinungen sind, die nicht für das pathologische Gesamtbild der Infektion typisch sind.

Mac Intosh verglich die Komplementbindungsreaktion von Nagana-infizierten Kaninchen (! s. o.) gegenüber Trypanosomenemulsionen und gegenüber einem alkoholischen Auszug aus syphilitischer Fötalleber. Er konnte feststellen, daß diese beiden Antigene mit zwei verschiedenen Typen von Antikörpern des Serums wirken, von denen der eine auf die Trypanosomenemulsion eingestellte, sehr früh im Serum der infizierten Tiere auftritt (4. Tag bei Nagana im Kaninchen); er passiert ein Kollodiumfilter; durch Behandlung mit Atoxyl wird er nicht zum Verschwinden gebracht. Der andere Typus, der dem bei der Wassermannschen Reaktion bei der Syphilis entspricht, ist nicht spezifisch (Lipoidreaktion), er tritt erst allmählich auf und wird von einem Kollodiumfilter zurückgehalten.

Levaditi & Mutermilch verwendeten keine Organ- oder Blutextrakte, sondern Aufschwemmungen von lebenden Trypanosomen in Kochsalzlösung, welche sie durch Zentrifugieren gewonnen hatten. Sie konnten zeigen, daß Sera von Tieren (Meerschweinchen), die mit Trypanosomen (Nagana, Var. Togostamm und ein atoxylfester Stamm Ehrlichs) infiziert waren, mit einem solchen Antigen eine Fixation des Komplementes erzielten. Das gleiche erreichten sie auch, wenn sie Meerschweinchen mit Extrakten aus durch Trocknen abgetöteten Trypanosomen behandelten. Diese Versuche sind auch von Teichmann & Braun wiederholt worden.

Die Antikörper, welche mit diesen Methoden nachgewiesen werden können, sind zwar für das Genus-Trypanosoma spezifisch, nicht aber für die Art, unter deren Einwirkung das serumspendende Tier steht. So gibt ein Serum eines mit Nagana (Togo) infizierten Meerschweinchens die gleiche Hemmung mit einer Tryp.-brucei-(Togo)-Aufschwemmung wie mit einer solchen von Tryp. brucei (atoxylfest). Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Zwick & Fischer bei Dourine der Pferde. Komplementbindende Substanzen sind für die Pirosomose der Hunde von Levaditi & Nattan Larrier (Antigen nach Wassermann) und für die Hühnerspirosomose von Manteufel (Extrakte aus Blut mit Spirosomen) nachgewiesen worden.

Auch bei den Protozoeninfektionen begegnen wir also einem Antagonismus zwischen der tierischen Parasitenzelle bzw. ihren Produkten und den gegen diese gerichteten Antikörpern. Die Parasiten leben im Blutplasma und ziehen aus diesem ihre Nahrungsstoffe. Ehrlich nennt diejenigen Rezeptoren, mit welchen eine Zelle ihre Nahrungstoffe verankert, Nutrizeptoren. Die parasitiziden Antiköeprr nun besetzen

nach Ehrlichs Auffassung diese Ernährungsrezeptoren, verhindern dadurch den Stoffwechsel der Zelle und führen deren Tod herbei. Bei gewissen Protozoenkrankheiten (Küstenfieber, Hühnerspirosomose) ist das Erlöschen der Infektion nach dem ersten Anfall so zu erklären, daß sämtliche Nutrizeptoren aller Parasiten innerhalb kurzer Zeit von Antikörpern besetzt werden, so daß jene gleichsam „verhungern“.

Entstehung der parasitiziden Ambozeptoren. Die Bildung von Antikörpern setzt das Vorhandensein von Antigenen voraus. Welcher Art sind diese Antigene, woher stammen sie?

Marchoux & Salimbeni haben schon in ihrer ersten Arbeit festgestellt, daß das Blut von einem an Spirosomose erkrankten Huhn, welches man 10 Minuten auf 55° erwärmt, zwar keine lebenden Parasiten mehr enthält, daß man aber damit Hühner gegen eine spätere Infektion mit vollvirulentem Material immunisieren kann. Auch Hühnerserum, in welchem die Spirosomen abgestorben waren, nach-

Parasiten —— Antigene ········ Antikörper im I. Anfall.
„ „ „ „ II. „
„ „ „ „ III. „

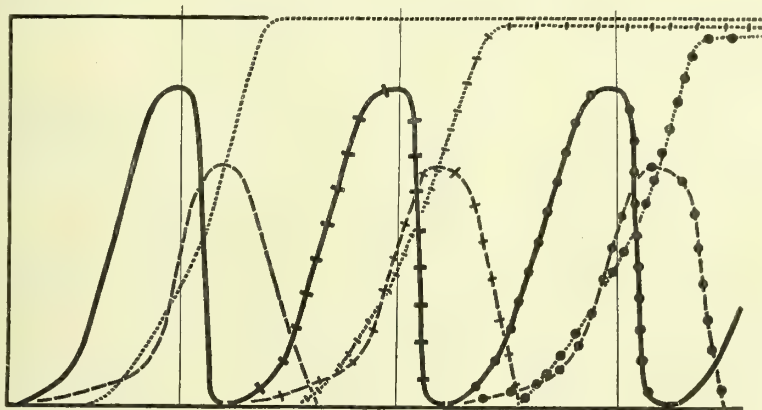


Fig. 1. Verlauf der Parasitenkurve und der Antigen- und Antikörperbildung bei Protozoeninfektionen.

dem das Serum 3 Tage bei Zimmertemperatur gestanden hatte, verlieh einem Huhn Immunität; ich führe diese Tatsache darauf zurück, daß im Serum des Tieres während der 3 Tage Spirosomen suspendiert geblieben waren, oder auch sich darin aufgelöst hatten, und daß diese bzw. deren Endotoxine als Antigen wirkten. Neufeld & v. Prowazek haben konstatiert, daß man mit abgetöteten Spirosomen Hühner immunisieren könne, auch dann, wenn man die Spirosomenleiber durch Zusatz von taurocholsaurem Natron auflöst (die Konzentration der Lösung ist nicht angegeben).

Neuerdings hat Verfasser Versuche angestellt, die Leiber der Trypanosomen zu Imunisierungszwecken zu verwenden. Bekanntlich wirkt der Brechweinstein (Tartarus stibiatus) selbst in sehr geringen Konzentrationen (1:2000) stark abtötend auf Trypanosomen ein, während Spirosomen noch in Verdünnungen von 1:60 stundenlang lebens-

und infektionstüchtig bleiben. In solchen Lösungen werden die Trypanosomen nicht gelöst, sondern sie behalten ihre Form vollständig bei. Werden so behandelte Parasiten empfänglichen Tieren (Mäusen, Ratten, auch Pferden und Hunden) einverleibt, so erwirbt ein gewisser Prozentsatz von ihnen innerhalb weniger Tage eine Immunität, welche wochenlang anhalten kann. Nähere Einzelheiten finden sich in dem speziellen Abschnitt bei der Immunisierung gegen Trypanosomeninfektion.

Schon vor mir war es Braun & Teichmann gelungen, zu zeigen, daß Trypanosomen, welche getrocknet worden waren, noch als Antigen wirken können, was ich bestätigen kann.

Spritzt man Pferden oder Hunden auch beträchtliche Mengen solcher getöteter Trypanosomen in die Bauchhöhle, so erfolgt keinerlei Reaktion, die Injektion wird ohne nachteilige Folgen ertragen. Die subkutane Injektion verläuft gleichfalls reaktionslos, wenn man die Vorsicht gebraucht, die abgetöteten Trypanosomen von dem Ueberschuß an Brechweinstein durch Waschen und Zentrifugieren zu befreien. Daraus geht hervor, daß die Körper der Trypanosomen kein **akut** wirkendes Gift enthalten; für die klinischen Erscheinungen, die sich während eines Trypanosomenfiebers abspielen, sind sie nicht verantwortlich zu machen. Dies bestätigt die weiter oben geäußerte Ansicht, daß die paroxysmalen Toxine nicht als immunisatorisch wirkende Antigene zu betrachten seien.

Daß wir aber in den Trypanosomenleibern gerade diese Antigene zu suchen haben, geht weiterhin auch daraus hervor, daß man in dem Blut damit vorbehandelter Tiere die Bildung von Antikörpern verfolgen kann. Nach geeigneter Vorbehandlung, namentlich nach wiederholten Injektionen von Tartarus-stibiatus-Antigen („Antigen T.St.“) gewinnt man bei Ratten, Pferden und Hunden ein Serum, das in Dosen von 0,5 bis 1,0 ccm, Mäusen zusammen mit Trypanosomen injiziert, diese Tiere gegen die Infektion zu schützen vermag. Und ebenso kann man mit Hilfe der Komplementbindungsmethode von Bordet & Gengou nachweisen, daß ein für Trypanosomen-Eiweiß spezifischer Antikörper im Serum vorhanden ist.

Bei der Malaria und den Pirosomeninfektionen ist es bisher noch nicht möglich gewesen, die Erreger soweit zu isolieren, daß man aus deren Leibern allein ein Antigen hätte gewinnen können. Die Leishmania donovani bietet vielleicht die Möglichkeit, aus den Kulturen ein Antigen zu gewinnen. Ob es gelingen wird, bei der Syphilis zu einer Gewinnung von Antigenen zu gelangen, steht noch nicht fest. Die Beobachtung von Hoffmann, daß man aus Reinkulturen von Treponema pallidum ein im Komplementbindungsversuch wirksames Antigen herstellen kann, scheint hier eine gewisse Aussicht zu eröffnen, mit der Einschränkung, daß die Antigeneigenschaft dieser Extrakte an sich noch nichts für die Spezifität der sie liefernden Kulturen beweist. Nach den exakten Tatsachen bei den Spirosomen- und Trypanosomeninfektionen ist es gestattet, anzunehmen, daß auch bei den übrigen Protozoeninfektionen die sich in der Zirkulation lösenden Parasitenleiber das immunogene Antigen darstellen, wenn diese Annahme auch bisher nicht für alle Fälle bewiesen werden konnte.

Manteufel bestreitet einerseits das Vorhandensein von Endotoxinen in den Leibern der Recurrensspirosomen. Sein Einwand, daß abgetötete Spirosomen

keine sofortige Reaktion bei den geimpften Tieren hervorrufen, wird hinfällig, wenn man zum Unterschied von den immunogenen auch paroxysmale Toxine annimmt, wie dies oben erklärt wurde. Daß die Lösung von Spirosomen im Tierkörper durch Einwirkung von Immunserum keine wahrnehmbare Reaktion auslöst, kann ungezwungen dadurch erklärt werden, daß die frei werdenden Endotoxine sofort von dem Immunserum gebunden werden. Andererseits schränkt Manteufel seine Behauptung selbst dadurch wieder ein, daß er angibt, Affen vertrügen wiederholte Injektionen von Spirochätenblut schlecht, und daß er vor Einspritzung von Immunserum zu Heilzwecken während des Anfalles warnt.

Lytischer Verlauf der Heilung des ersten Anfalls. Wir haben bisher diejenigen Erkrankungen besprochen, bei welchen der erste Anfall in Form einer Krisis endet. Bei den Pirosomosen dagegen, beim Küstenfieber, bei den Trypanosomosen und vor allem bei der Malaria sinkt die Zahl der Parasiten erst im Verlaufe mehrerer Tage, das Fieber senkt sich lytisch zur Norm und die übrigen Krankheitserscheinungen verschwinden ganz allmählich. Es ist bisher noch nicht gelungen, bei diesen Infektionen den Zeitpunkt für die Bildung von Antikörpern zu bestimmen. Nach einiger Zeit sind dann, z. B. bei den Trypanosomeninfektionen, Antikörper im Blutserum nachweisbar. Wir werden also nicht fehlgehen, wenn wir annehmen, daß auch bei den übrigen Protozoeninfektionen gegen Ende des ersten Anfalles hin eine Bildung von Antikörpern erfolge, unter deren Einfluß dann allmählich die Zahl der Parasiten im peripheren Blute abnimmt, so daß keine neuen Teilungen mehr stattfinden und damit auch die Produktion paroxysmaler Toxine aufhört. Die Folge ist das Zurückgehen aller subjektiven und objektiven Erscheinungen. Der Unterschied gegenüber der Krisis besteht nur in dem protrahierten Verlauf über mehrere Tage, während bei der Krisis der ganze Vorgang auf wenige Stunden zusammengedrängt ist.

Immunität nach Spontanheilung. In den wenigen Fällen, wo die Krankheitserreger von selbst und für immer aus dem Blute verschwinden, also beim südafrikanischen Küstenfieber der Rinder und bei der Hühner-Spirosomose, tritt auch eine vollkommene Immunität gegen Reinfektionen ein. Nach den Erfahrungen mit der erstgenannten Krankheit dauert diese absolute Immunität für das ganze weitere Leben des Tieres an; Fälle, wie der neuerdings von Theiler mitgeteilte, in welchem die Reinfektion eines Rindes nach Küstenfieber gelungen war, sind wohl als seltene Ausnahmen zu betrachten. Bei Hühnern bleibt eine Reinfektion mehrere Monate nach überstandener Spirosomose ohne Erfolg. Wir haben also hier Beispiele vor uns, wo der Körper, nachdem er einmal der Parasiten sich entledigt, dauernd Schutzstoffe gegen diese produziert. Für eine Vererbung dieser Eigenschaft haben wir noch keine zwingenden Beweise.

Die Stärke der Reaktion, die zur Antikörperbildung führte, ist nun entscheidend für den weiteren Verlauf der Infektion. Setzt die Antikörperbildung so energisch ein, daß alle Parasiten ohne Ausnahme in mehr oder weniger langer Zeit abgetötet werden, so ist dadurch die Heilung vollendet. Allerdings ist bei diesen Infektionen nicht bewiesen, ob nicht im Laufe von Jahren eine Abschwächung der Immunität eintritt.

Weiterer Verlauf nach dem ersten Anfall. Viel häufiger tritt im Umkreis der Protozoeninfektionen der Fall ein, daß zwar der erste Anfall innerhalb kürzerer oder längerer Zeit vollständig überwunden wird, daß auch Antikörper gegen die Parasiten gebildet

werden; dann aber tritt bei den Pirosomosen, den Trypanosomosen, den Spirosomosen und bei der Malaria ein neues Moment in den Kampf zwischen Parasit und Wirtsorganismus ein, das ist die Anpassungsfähigkeit der Parasiten.

Die Protozoen sind in ihren vegetativen Stadien sehr hinfällige Gebilde. Schon geringe Aenderungen in der physikalischen oder chemischen Beschaffenheit ihrer Umgebung zerstören sie. Auf der anderen Seite aber verfügen gerade diese Mikroorganismen über eine weit entwickelte Anpassungsfähigkeit an Aenderungen des „Milieus“. Die Parasiten der tropischen Splenomegalie z. B. wandeln sich beim Uebergang in die Bedingungen der Kultur auf Novy-Agar aus kleinen, den Pirosomen ähnlichen Gebilden in Flagellaten um. Wie sich z. B. die Trypanosomen an die Wirkung gewisser Arzneimittel gewöhnen und sich zu „arzneifesten Stämmen“ umwandeln (Ehrlich), so spielt sich auch bei den oben aufgezählten Infektionen im Anschluß an den ersten Anfall eine Anpassung der Parasiten an die veränderten Verhältnisse ab. Bei der Trypanosomeninfektion der Mäuse findet man im Ausstrichpräparat gelegentlich Formen, die keinen Kern oder keinen Blepharoblasten besitzen; andere Formen zeichnen sich durch ein ganz homogenes, den roten Komponenten der Romanowskyfärbung stark aufnehmendes Protoplasma aus; bei wieder anderen Trypanosomen ist das Protoplasma mit Granulis dicht erfüllt. Je überstürzter die Teilungen der Parasiten einander folgen, je ungünstiger die Ernährungsbedingungen werden, desto häufiger werden abnorme Formen aus den Teilungen hervorgehen.

Läßt man, um beim oben schon erwähnten Beispiel zu bleiben, Brechweinstein in Lösung 1:1000 in Bouillon auf Trypanosomen einwirken, so leiden nicht alle Parasiten gleichmäßig unter der Wirkung des Giftes; während einige schon nach wenigen Minuten ihre Bewegungen einstellen, sind andere noch nach längerer Zeit voll beweglich. Bei der Malaria wissen wir, daß das Chinin am stärksten auf die jüngsten Formen (Merozoiten), aber fast gar nicht auf die Geschlechtsformen wirkt. Wenn ferner die Antikörper kurz vor, während und nach der Krisis im Blute entstehen, so wird ihre Verteilung nicht von Anfang an eine völlig gleichmäßige durch die ganze Blutmenge sein. Vielmehr wird das Blut durch die aus lymphatischen Elementen bestehenden Organe, vor allem durch die Lymphdrüsen und durch das Knochenmark nur in verlangsamtem Strom hindurchgetrieben. Parasiten, welche in diesen Organen sich befinden, sind nicht der immer wieder sich erneuernden Wirkung der im Plasma enthaltenen parasitiziden Stoffe so andauernd ausgesetzt. Endlich kommt es, wie wir bei der Nagana häufig beobachten können, zu kleinen Blutaustritten, in welchen sich Trypanosomen gleichsam aus der Zirkulation ausgeschaltet erhalten können. Alle diese Momente können zusammenwirken, um die Einwirkung der Antikörper auf einige wenige Parasiten soweit abzuschwächen, daß ihnen Zeit bleibt, sich an die Wirkung dieser Schutzstoffe zu gewöhnen. Auch wenn nur wenige Parasiten übrig bleiben, die sich, vielleicht nach einem Stadium schwerer Depression, wieder erholen konnten, so ist damit ein Zustand eingetreten, wie er für die pathogenen Protozoen sehr charakteristisch ist, nämlich der der labilen Infektion (Verf.) oder der Toleranz (Plehn).

Labile Infektion. Durch die schönen Untersuchungen von Nocard und Motas bei der Pirosomose der Hunde, die später von Theiler erweitert und vertieft worden sind, lernten wir jene eigentümliche Form des Parasitismus kennen, welche ich mit dem oben gegebenen Namen bezeichnet habe. Wenn Hunde die akute Infektion mit Pirosoma canis überstanden haben, so verschwinden zwar die Pirosomen soweit aus dem peripheren Blute, daß sie in Blutausstrichen nicht mehr aufzufinden sind. Daß aber das Tier noch keineswegs vollständig „steril" geheilt ist, beweist die Uebertragung einiger ccm seines Blutes auf junge Hunde: diese erkranken schwer. Wenn man aber von solchen Tieren Serum gewinnt und dieses mit parasitenhaltigem Blute mischt, einige Zeit stehen läßt und dann einem hoch empfänglichen Hund in die Bauchhöhle bringt, so geht die Infektion nicht an: das Serum enthält jetzt Schutzstoffe gegen die Infektion. Diese sind allerdings nach dem ersten Anfall noch nicht in großer Menge vorhanden, so daß größere Quantitäten davon (10 ccm und mehr) notwendig sind, um sicheren Schutz zu gewähren; doch läßt sich die Wirkung des Serums leicht steigern, wenn man die Einspritzung von virulentem Blute bei dem geheilten Tier wiederholt. Auch bei dem serumspendenden Tier ist die Immunität deutlich ausgesprochen: eine Nachimpfung mit virulentem Material hat entweder gar keine oder nur eine sehr leichte Blutinfektion zur Folge und ruft keinerlei Krankheitserscheinungen mehr hervor. Superinfektionen sind also bei solchen Tieren von geringem oder ganz ohne Erfolg. Die labile Infektion stellt demnach einen Gleichgewichtszustand dar, der sich im Anschluß an das einmalige Ueberstehen eines Anfalles ausbildet. Dieser Zustand aber ist nicht stabil, denn der Körper bildet offenbar die Antikörper, welche die Parasiten „niederhalten", nur in so großer Menge, daß keine nennenswerte Vermehrung dieser stattfinden kann; ein wesentlicher Ueberschuß wird offenbar nicht produziert. Kommt nun der Wirtsorganismus unter Bedingungen, welche ihn in seiner Gesamtheit schädigen, ja nur ein ganz geringes an jenem Gleichgewicht ändern, so ist der Parasit imstande, die ihm vom Körper gezogene Schranke zu durchbrechen, er vermehrt sich rasch und ruft einen neuen Anfall hervor.

Wenn wir versuchen, den Zustand der labilen Infektion in die Ehrlichsche Gedankenkette einzureihen, so müssen wir uns vorstellen, daß zwar nach der Krisis noch Parasiten vorhanden sind, welche Rezeptoren besitzen, auf welche die vom Wirt gebildeten Antikörper passen, die von diesen aber nicht so vollständig besetzt werden, daß die Ernährung und Fortpflanzung der Parasitenzelle nicht noch möglich wäre. Eine Neubildung von Nutrizeptoren seitens der Parasiten aber, wie wir sie weiter unten besprechen werden, tritt bei diesen Parasitenarten im allgemeinen nicht ein. Die dauernd vorhandenen Parasiten genügen, um eine stete Neubildung von Antikörpern anzuregen, die aber wiederum nicht so weit geht, daß die Parasiten gänzlich vernichtet würden. Um das vielgebrauchte Gleichnis von Schlüssel und Schloß auch hierauf anzuwenden: Der Schlüssel bleibt im Schlüsselloch stecken, dieses verschließend, greift aber nicht ins Schloß selbst ein. Der Rückfall wäre dann so zu veranschaulichen, daß unter dem Einfluß irgendeiner Schädlichkeit vom Körper nicht genügend viel oder genügend aktive Antikörper mehr gebildet werden, so daß nun Nutrizeptoren der Parasiten unbesetzt bleiben. Damit

fällt das Hindernis für eine uneingeschränkte Vermehrung der Krankheitserreger weg, das Rezidiv tritt ein.

Dieser Typus der labilen Infektion ist weit verbreitet: am klarsten tritt er hervor bei den Pirosomosen, bei denen er eine große praktische Bedeutung hat; ferner gehören hierher gewisse Trypanosomeninfektionen, die Spirosomose der Rinder in Transvaal, auch manche Fälle von Malaria. Endlich sind manche Fälle von Syphilis hierher zu rechnen. Bei allen diesen Erkrankungen kann eine Gelegenheitsursache einen Ausbruch der scheinbar ganz verschwundenen Infektionen herbeiführen.

Immunität während der labilen Infektion. Rinder, welche das Texasfieber überstanden haben, bilden auf den verseuchten Weiden die ständige Quelle der Neuinfektion für die auf diesen Weiden lebenden Zecken. Rinder, welche aus texasfieberfreien Gebieten auf solche Weiden gebracht werden, erkranken nach kürzester Zeit daran; bei den ständig auf der Weide befindlichen Rindern aber bemerkt man, wenn sie einmal, gewöhnlich in früher Jugend, die Krankheit überstanden haben, nichts mehr von neuen Anfällen von Blutharnen; die Rinder scheinen vollkommen gesund, obwohl ihr Blut noch den Krankheitserreger beherbergt. Wir haben hier ein Schulbeispiel für den Begriff der Superinfektion vor uns und sehen, daß diese labile Infektion einen so gut wie absoluten Schutz gegen Superinfektionen verleiht. Auch bei der Malaria verhält es sich ähnlich: die farbigen Eingeborenen, welche ständig den Stichen infizierter Anophelen ausgesetzt sind, müßten ja fast unausgesetzt an Fieberanfällen leiden, wenn jede Neuinfektion einen Fieberanfall bei ihnen auslösen würde. Doch schützt die Infektion z. B. mit Tertiana nicht gegen die Infektion mit Quartana, wie u. a. aus den Beobachtungen von mehrfachen Infektionen hervorgeht, die doch wohl ausnahmslos zu verschiedenen Zeiten nacheinander erworben worden sind.

Daß diese Parasitenträger selbst gelegentlich an Rückfällen leiden, schließt eine Immunität gegen Superinfektion keineswegs aus. Denn es ist sehr wohl möglich, daß ein Organismus immun ist gegen die Sporozoiten, welche ihm mit dem Stich des Insekts eingeimpft werden, aber empfänglich ist gegen die Toxine, welche ihn gelegentlich der Teilung der Schizonten überschwemmen.

Bei den Trypanosomen-Infektionen ist es bisher nicht möglich gewesen, hierüber exakte Untersuchungen anzustellen, weil es kaum möglich ist, festzustellen, ob beim einzelnen Anfall ein Rückfall oder eine Neuinfektion vorliegt.

Einen indirekten Beweis aber für die Immunität gegen Superinfektionen erblicke ich in folgendem Versuch: eine Ratte wurde mit Nagana infiziert, durch Arsenophenylglyzin geheilt. Nach 79 Tagen wurde das Tier reinfiziert; Trypanosomen traten auf, verschwanden aber spontan und für immer. Zwei weitere Injektionen gingen nicht an. Als aber das Tier getötet und das gesamte Blut auf eine Ratte übertragen wurde, ging die Injektion bei dieser an. Die Ratte war also latent infiziert gewesen, die der Reinfektion folgenden Superinfektionen waren nicht angegangen.

Dauer der Immunität gegen Superinfektionen. Da es sehr schwierig ist, zu bestimmen, wann eine Infektion mit Protozoen tatsächlich völlig ausgeheilt ist — man muß berücksichtigen,

daß auch bei völligem Fehlen von Parasiten im Blut, doch im Knochenmark, der Milz, den Lymphdrüsen, noch Parasiten sein können — so waren Versuche in dieser Richtung von besonderem Interesse. Es stand mir ein Hund zur Verfügung, der vor etwa 18 Monaten mit Pirosoma canis infiziert worden war, und sich im Stalle des Instituts vollkommen gesund gehalten hatte. Durch Ueberimpfung von 10 ccm Blut auf zwei junge Hunde wurde konstatiert, daß in einer solchen Menge seines Blutes keine Pirosomen mehr vorhanden waren. Ferner wurde sein Blutserum auf seine Schutzkraft geprüft; es erwies sich als wirkungslos. Nun wurde dieser selbe Hund mit unserem Pirosomenstamm, der auch zu der ursprünglichen Infektion gedient hatte, intraperitoneal geimpft: nach 4 Tagen traten, ebenso wie beim Kontrollhund, die Parasiten in seinem Blute auf, blieben zwei Tage in mäßiger Menge nachweisbar, das Tier war schwer krank, doch trat keine Hämoglobinurie ein; es erholte sich erst nach langer Zeit wieder. Damit ist erwiesen, daß, wenn die Parasiten aus dem Blute (und wohl auch aus den inneren Organen) völlig verschwunden sind, auch die Immunität des Tieres auf Null zurückgegangen ist, daß die Schutzstoffe seines Blutes verschwunden sind.

Wir werden bei der Betrachtung der Malariaimmunität im speziellen Teile dieses Kapitels sehen, daß der Fall, welchen Koch in den schwer verseuchten Dörfern in Neu-Guinea und auf Java konstatierte, daß nämlich bei 0 Proz. der erwachsenen Eingeborenen Malariaparasiten im Blute hatten gefunden werden können, die Ausnahme darstellt, daß in anderen Gegenden, wo die Malaria nicht bei 100 Proz. der Kinder unter 2 Jahren zu finden war, auch ein gewisser Prozentsatz der Erwachsenen Parasiten im Blute beherbergt. Hätte Koch damals schon die Untersuchungen in dicken Tropfen gekannt, so zweifle ich nicht, daß er auch bei Erwachsenen gelegentlich noch Parasiten gefunden hätte.

Beim Texasfieber dauert der Zustand der labilen Infektion das ganze Leben hindurch; diese Krankheit kommt also für unsere Frage gar nicht in Betracht.

Ueber Trypanosomeninfektionen liegt in diesem Sinne nur wenig Material vor. Koch konnte bei einem mit Tsetsekrankheit infizierten Rinde zeigen, daß es gegen wiederholte Superinfektionen immun war, und 6 Jahre lang Trypanosomen beherbergte. Die Versuche von Laveran mit den Trypanosomeninfektionen an Ziegen sind deshalb nicht beweisend, weil Laveran zur Prüfung, ob die Infektion bei der Ziege erloschen sei, immer nur wenige Kubikzentimeter Blut übertrug, was erfahrungsgemäß nicht genügen kann.

Bei der Syphilis ist es eine anerkannte Tatsache, daß Reinfektionen sehr selten sind. Allerdings spielt hier auch die lokale Immunität eine Rolle. Und gerade die Syphilis ist durch den eminent chronischen Charakter der Infektion, durch die langdauernden Latenzperioden ausgezeichnet. Reinfektionen nach energischer Behandlung gehören nicht hierher. Die Frage der Super- bzw. Reinfektion konnte nun in den letzten Jahren wesentlich ihrer Lösung näher geführt werden, seitdem man weiß, daß die niederen Affen für die Infektion empfänglich sind. Gerade bei diesen Tieren tritt offenbar ein Spontanheilung ziemlich häufig ein, vor allem deshalb, weil sich das lebende Virus, das Treponema pallidum, entweder nur im Primäreffekt ansiedelt und dort abstirbt, oder, wenn es den Körper überschwemmt,

aus diesem nach kurzer Zeit verschwindet. Die ausgedehntesten Versuche in dieser Richtung hat wohl NEISSER angestellt. Während der Inkubationszeit sind die Affen für Neuinfektionen empfänglich. 135 kräftige Tiere wurden 165mal mit negativem Erfolge reinokuliert. 29 von diesen Tieren wurden getötet und ihre Organe auf frische Tiere verimpft: 22mal wurde durch den positiven Ausfall der Impfung nachgewiesen, daß die Tiere noch Krankheitserreger beherbergen. Nur bei 27 Tieren war eine Reinokulation erfolgreich, und nur bei 10 Tieren können die Versuche als einwandfrei gelten. Bei diesen aber kann die Möglichkeit, daß es sich um schnell ausgeheilte, also parasitenfreie Fälle gehandelt hat, nicht ausgeschlossen werden. Wir sind also wohl berechtigt, anzunehmen, daß auch bei der Syphilis die Regel gelte, daß die Unempfänglichkeit für Superinfektionen nur so lange anhalte, als Parasiten im Körper vorhanden sind.

Wenn ich die Ansicht ausspreche, daß bei den labilen Protozoeninfektionen die Immunität gegen Neuinfektionen nur so lange anhält, als Parasiten im Körper existieren, so bin ich mir wohl bewußt, daß ich diese Ansicht nur auf ein ganz gegeringes Beweismaterial, in erster Linie auf den oben erwähnten Versuch mit Hundepirosomose stützen kann. Aber die theoretische Ueberlegung spricht entschieden für diese Auffassung: nur so lange entstehen Antikörper, als Antigen im Körper durch die latent vorhandenen Parasiten neu gebildet wird. Sind diese im Laufe der Zeit abgestorben, so fällt der Reiz zur Antikörperbildung weg, der Organismus ist schutzlos einer neuen Infektion preisgegeben.

Rezidivierende Infektionen. Bei den Trypanosen, bei der Malaria und bei der Syphilis sind Rückfälle auch ohne Gelegenheitsursache die Regel. Ganz besonders charakteristisch ist dieser Krankheitsverlauf für das Rückfallfieber.

Bei diesen Krankheitsformen bilden sich zwar kurz vor, während und nach der Krisis zum Teil energisch wirkende parasitizide Antikörper aus; aber, wie dies oben beschrieben wurde, entgehen einzelne Parasiten der Einwirkung dieser Schutzstoffe teilweise oder ganz. Bei diesen tritt nun eine weitgehende Gewöhnung an die Antikörper ein, die Parasiten werden gegen diese immun, fest. Und was biologisch nicht minder interessant ist, sie vererben diese erworbene Eigenschaft auf ihre Nachkommen. So entwickelt sich aus vielleicht ganz wenigen Ueberlebenden einer Parasitengeneration eine Reihe von Geschlechtern, die vollkommen unempfindlich gegen die unter dem Einfluß des Körpers im ersten Anfall gebildeten Antikörper (I) sind: Es entsteht ein Rezidivstamm I. Ordnung. Dieser Stamm ist serumfest geworden. Man kann dieses leicht durch folgenden Versuch zeigen: Man impft Ratten mit Recurrens; wenn der erste Anfall vorüber ist, wird von dem einen Tier A das Serum gewonnen; das andere B bleibt am Leben; es wird nach einigen Tagen, während deren der Blutbefund negativ war, ein Rezidiv eintreten. Mischt man einerseits das Serum A mit Blut von Ratte B, während des Rezidivs entnommen, andererseits mit dem Passagestamm, der zur Impfung der Ratten verwendet worden ist, und spritzt jede der beiden Aufschwemmungen je einer Maus in die Bauchhöhle ein, so geht die Impfung mit Serum A plus Rezidivstamm ohne weiteres an, während die zweite Maus (Serum A plus Ausgangsstamm) freibleibt.

Ehrlich stellt den Verlauf dieser Neubildung von Rezidivstämmen folgendermaßen dar: Die Trypanosomen verfügen normalerweise über einen Rezeptor I, mit welchem sie die Nahrungsstoffe aus dem Blutplasma an sich reißen (Nutrizeptor I). Durch die Antikörperbildung wird dieser Rezeptor besetzt, die Trypanosomen gehen mit wenigen Ausnahmen zugrunde. Diese überlebenden Parasiten aber verfügen über eine zweite Art von Nutrizeptor II, der imstande ist, andere Nährstoffe des Blutplasmas an sich zu ziehen, sie bilden dann den Rezidivstamm I. Dieser Vorgang läßt sich am leichtesten zustande bringen, wenn man über ein stark wirksames Serum verfügt, das die Parasiten des Ausgangsstammes energisch abtötet. Spritzt man es in geeigneter, kleiner Dosis einem mit dem Passagestamm infizierten Tiere ein, so werden die Parasiten ganz oder fast ganz verschwinden, aber nach kurzer Zeit tritt der Rezidivstamm I auf.

Weiterer Verlauf der rezidivierenden Infektionen. Bei manchen Fällen von Recurrens ist die Erkrankung mit einem Rückfall beendet. Die Parasiten waren dann nicht imstande, nach Besetzung der Nutrizeptoren II durch die nach dem ersten Rezidiv neu gebildeten Antikörper II, neue Nutrizeptoren zu bilden. Sehr oft aber finden sich Parasiten, welche imstande sind, neue Nutrizeptoren (III) zu entwickeln; die Folge ist ein weiteres Rezidiv. Und so wiederholt sich speziell beim Rückfallfieber des Menschen und der Tiere das Spiel zwischen Neubildung von Antikörpern und Neubildung von Nutrizeptoren, bis alle Möglichkeiten auf seiten der Parasiten erschöpft sind und spontane Heilung eintritt. Ehrlich spricht nur von 3 oder 4 Wuchsformen bei den Spirosomen des Rückfallfiebers; wahrscheinlich sind doch beim Menschen mehr solcher Möglichkeiten gegeben, da in einzelnen Fällen bis zu 9 Rezidive beobachtet worden sind.

Anders bei den übrigen Protozoeninfektionen mit rezidivierendem Charakter: Hier ist die Fähigkeit der Parasiten (Plasmodien, Trypanosomen, Treponema pallidum), neue Rezidivstämme zu bilden, ganz oder fast unbegrenzt, also auch die Zahl der möglichen Rezidive nicht beschränkt. Der schließliche Ausgang dieser Infektionen hängt also davon ab, ob der Organismus so lange lebt, bis der Parasit sämtliche Möglichkeiten, neue Rezidivstämme zu bilden, erschöpft hat. Die Malaria ist einer experimentellen Prüfung, ob wir es hierbei ebenfalls mit der Bildung serumfester Rezidivstämme zu tun haben, wegen der fehlenden Tierpathogenität nicht zugänglich. Fälle, bei denen die Erkrankung unter ärztlicher Kontrolle gänzlich unbehandelt ihren Lauf nahm, kommen nicht mehr zur Beobachtung. Aus den Beobachtungen, welche wir an den Eingeborenen schwerer Malariagegenden machen, müssen wir aber schließen, daß Spontanheilungen dort nicht selten sind; immerhin ist es bisher nicht festgestellt, ob bei Personen, deren Blut keine Parasiten mehr beherbergt, auch das Knochenmark und die Lymphdrüsen auch wirklich völlig frei von Krankheitserregern sind; Beobachtungen in dieser Richtung wären von großem Interesse.

Bei den Pirosomen kommen völlige Heilungen ohne Zweifel vor; ein Beispiel wurde bereits angeführt. Auch die Syphilis heilt spontan völlig aus.

In bezug auf die Trypanosomeninfektionen hat Ehrlich leider seine Mitteilungen seither nicht weiter ausgeführt. Er teilte

nur mit, daß er 5 verschiedene Trypanosomenrassen gezüchtet habe, welche offenbar auf 5 verschiedene Antikörperarten eingestellt waren. Er gibt ferner an, daß beim Kaninchen nur wenig Wuchsformen (Rezidivstämme) entstehen, daß dagegen bei der Maus sich immer und immer wieder neue Rezidivformen herausbilden; es ist also ein und derselbe Ausgangsstamm verschieden produktiv an serumfesten Stämmen, je nachdem er in verschiedenen Tierarten vegetiert. Aus den Versuchen von Laveran geht hervor, daß z. B. die Ziege imstande ist, zahlreiche Antikörpertypen gegen die verschiedenen Trypanosomenrassen zu bilden. Unbegrenzt in der Bildung von Rezidivstämmen sind offenbar auch die Trypanosomen der Tsetsekrankheit und der Schlafkrankheit; experimentelle Untersuchungen an spontan erkrankten Menschen oder Tieren liegen allerdings hier noch nicht vor, aber auch über Spontanheilungen ist bisher nichts bekannt geworden. Die Syphilis endlich zeichnet sich dadurch aus, daß sie im Verlaufe vieler Jahre immer wieder rezidiviert, daß also das Treponema pallidum stets wieder neue (hypothetische) Wuchsformen bildet.

II. Immunität nach der Heilung durch chemische Agentien.

Als es Ehrlich & Shiga zum ersten Male gelang, durch Einspritzung von Trypanrot Mäuse von der Infektion mit Mal de Caderas zu heilen, konnten sie auch nachweisen, daß solche Tiere gegen eine nachfolgende Einspritzung solchen Materials immun geworden waren. Verfasser, Terry, Franke u. a. haben diese Möglichkeit, zu einer chemotherapeutischen Immunisierung zu gelangen, genauer untersucht und Ehrlichs Beobachtungen bestätigen können. Verfasser hat gezeigt, daß die Immunität, welche sich an die Heilung von mit Nagana infizierten Ratten durch Arsenophenylglycin anschließt, schon nach 24 Stunden vorhanden ist, aber schon nach 9 Tagen erloschen sein kann, in anderen Fällen aber bis zum 87. Tage und wahrscheinlich noch darüber hinaus andauern kann; schon daraus geht hervor, daß es sich nicht um Nachwirkungen der eingespritzten Heilstoffe handeln kann. Die Heilung einer Trypanosomeninfektion führt nicht jedesmal zum selben Resultat: es kann sich daran eine nur kurz dauernde Widerstandsfähigkeit anschließen; es kann aber auch zur labilen Infektion kommen, bei welcher die Antikörper des Rattenorganismus genügen, um eine Vermehrung der Parasiten längere Zeit zu verhindern, aber nicht wirksam genug sind, um die Parasiten vollständig zu töten; oder endlich kann sich eine langdauernde absolute Immunität entwickeln.

Zum Zustandekommen der Immunität ist es nicht unbedingt notwendig, daß das zu behandelnde Tier bereits Trypanosomen in seinem Blute aufweise. Terry konnte auch bei Mäusen, die er vor dem Erscheinen der Parasiten behandelte, nachträglich Immunität demonstrieren.

Im Blute der durch Heilung einer Trypanosomeninfektion immun gewordenen Maus oder Ratte lassen sich durch den Tierversuch die oben erwähnten Antikörper nachweisen; doch ist der Gehalt der Sera bei den einzelnen Tierarten sehr verschieden und individuell ungleich.

Diese Antikörper sind dadurch charakterisiert, daß sie schon in sehr kurzer Zeit nach der Einspritzung des Medikamentes auftreten, z. B. waren bei einem mit Nagana infizierten Kaninchen schon

3 Stunden nach einer Arsenophylglycininjektion Schutzstoffe im Blut nachzuweisen (Schilling & Jaffé). Nissle hat gleichfalls eine auffallend rasche Produktion solcher Antikörper erzielt. Diese Antikörper werden offenbar in Zellen des Körpers vorgebildet, und das Arzneimittel setzt sie in Freiheit, indem es die Zellen veranlaßt, einen großen Vorrat von Antikörpern in kurzer Zeit in die Blutbahn zu werfen.

Diese Antikörper sind gegen den Trypanosomenstamm, durch welchen sie erzeugt wurden, sehr wirksam. Doch findet in weitgehendem Maße ein Uebergreifen der Reaktion auf verwandte Trypanosomenarten statt. Zweigt man von einem Stamm einen zweiten ab, den man z. B. auf Meerschweinchen anzüchtet, so wirkt dieser, zur Reinfektion einer durch Heilung des Ausgangsstammes immunisierten Maus verwandt, wie ein ganz fremder Stamm — ein Beweis, wie leicht sich die Trypanosomen ihrer Umgebung anpassen und dadurch ihre biologischen Charaktere ändern. Die Immunitäts-Reaktion ist also nicht imstande, uns bei Trennung der Trypanosomen in verschiedene Arten sichere Anhaltspunkte zu geben. Halberstädter fand, daß die Immunität gegen Caderas nicht gegen Dourine wirkte, und die Dourine-Immunität bei der Nagana-Nachimpfung ohne Wirkung blieb. Terry arbeitete mit Caderas, Dourine, Nagana, Surra aus Indien, Mauritius und Nhatrang und einer ganzen Reihe von Medikamenten bzw. deren Mischungen.

Mäuse durch Heilung immunisiert gegen	sind nicht immun gegen	sind zum Teil immun gegen
Surra-Indien	Caderas, Nagana, Surra-Nhatrang, Dourine	Surra-Mauritius
Surra-Mauritius	Nagana, Caderas	Surra-Indien
Caderas	Nagana, Dourine	Caderas (!), Surra-Indien
Nagana	Surra-Indien	—
Dourine	Nagana	Dourine (!), Surra-Mauritius und Indien, Caderas

Man sieht aus dieser Tabelle, daß die beiden Stämme Surra-Indien und Surra-Mauritius zum mindesten nahe verwandt, wenn nicht identisch sind. Bei Caderas und bei Dourine ist die Immunitäts-Reaktion nicht so streng spezifisch, daß nicht Ueberschneidungen in den Trennungslinien vorkämen.

Die Antikörper lassen sich im Serum geheilter Tiere durch den Tierversuch nachweisen. Verfasser hat bei Pferden, Schafen und Kaninchen bereits wenige Stunden nach der heilenden Einspritzung Schutzstoffe im Serum nachweisen können. Da ja bekanntlich auch im Verlauf der Trypanosomeninfektion Antikörper im Blut der infizierten Tiere auftreten, auch ohne daß eine Behandlung eingetreten wäre, so haben wir es offenbar hier nur mit einem besonderen Fall normaler Vorgänge zu tun. Das gleiche gilt von den agglomerierenden Substanzen im Serum infizierter bzw. behandelter Tiere.

Die Immunität kommt offenbar dadurch zustande, daß im Kreislauf unter der Einwirkung des Arzneimittels Parasiten oft in ungeheuren Mengen aufgelöst werden und daß deren Leibessubstanzen als Antigen wirken.

Verf. war bestrebt, die Immunität nach der Heilung zu verstärken, um, wenn möglich, eine dauernde und starke Widerstands-

fähigkeit zu erzielen. Diese Versuche führten deshalb zu keinem allgemein gültigen Ergebnis, weil die einzelnen Tiere sich individuell sehr verschieden verhielten. Terry glaubt zu besseren Resultaten gekommen zu sein. Es bedarf nach seiner Auffassung folgender Bedingungen: Das Virus muß zur Erzeugung einer guten Grund-Immunität geeignet sein (nicht alle Virusarten genügen dieser Bedingung, wie das Beispiel von Dourine zeigt); ferner muß die Behandlung eine zweckmäßige sein (am geeignetsten erwiesen sich Terry die Farbstoffe, z. B. Dichlorbenzidin + Amidonaphtoldisulphonsäure 1,8 3,6); ferner muß man möglichst bald nach der heilenden Einspritzung die erste Reinfektion folgen lassen; wiederholte Reinfektionen in kurzen Zwischenräumen verstärken die Immunität (hat sich bei Versuchen des Verfassers nicht gezeigt); endlich soll man bei den ersten Reinfektionen mäßig stark infizieren. Versuche an großen Tieren, auf die es ja in der Praxis im wesentlichen ankommt, hat Terry nicht gemacht.

Die praktische Verwertung dieser Immunisierungsmethode scheitert vorläufig daran, daß wir noch nicht imstande sind, mit irgendeinem Medikament große Tiere (Pferde, Rinder), evtl. auch Menschen mit voller Sicherheit zu heilen und dadurch die Grundimmunität zu erzielen. Wenn es aber gelingt, die erste Infektion sicher zur Ausheilung zu bringen, so wird diese Methode sicher noch weiter ausgebaut und schließlich auch praktisch angewendet werden können.

III. Immunität nach der Einverleibung abgetöteter Parasiten.

Versuche, durch abgetötete Parasiten empfängliche Tiere zu immunisieren, wurden bereits von Kanthack, Durham & Blandford vorgenommen. Sie ließen z. B. trypanosomenhaltiges Blut eine Woche lang stehen, oder erwärmten es (? wie hoch) u. ä. Niemals konnten sie damit immunisieren.

Mayer hat Trypanosomen in Kochsalzlösung 2 × 24 Stunden bei 37⁰ gehalten, bis sie fast ganz gelöst waren; er konnte damit keinerlei Immunisierung erzielen; ebensowenig mit auf 58⁰ erwärmten Trypanosomen.

Uhlenhuth gibt an, daß es ihm gelungen sei, Mäuse dadurch zu töten, daß er trypanosomenhaltiges Blut eintrocknen ließ, dann wieder auflöste und Mäusen einspritzte. Nachprüfungen dieser Versuche konnten diese Angabe nicht bestätigen. Uhlenhuth ist auch nicht wieder auf diesen Versuch zurückgekommen.

Latapie hat mit einem Vaccin gearbeitet, das er durch Mazeration zerriebener Trypanosomen oder Spirosomen im Serum der infizierten Tiere (Ratten) gewann. Er konnte bei den vorbehandelten Mäusen eine Verlängerung der Inkubationszeit erzielen.

Teichmann & Braun haben berichtet, daß es ihnen gelungen sei, mit abgetöteten Trypanosomen eine Immunität zu erzielen, die sie durch Abzentrifugieren gewinnen, trocknen, dann „toluolisieren". In dieser Form ist das Antigen haltbar. Diesen Autoren ist es gelungen, Mäuse derart zu immunisieren, daß sie etwa 5 Monate frei von Trypanosomen blieben; auch Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen lassen sich in dieser Weise immunisieren. Ferner läßt sich bisher

sowohl bei Nagana als bei Dourine und Mal de Caderas auf diesem Wege Immunität erzielen. Aber nicht alle Stämme sind gleichwertig für die Lieferung des Vaccins. Diese Immunität ist aber nicht artspezifisch; es läßt sich mit Nagana gegen Dourine und Mal de Caderas, mit Dourine gegen die beiden anderen Arten immunisieren.

Werden die oben erwähnten Tiere mit Trocken-Vaccin behandelt, so gewinnt ihr Serum schützende Eigenschaften.

Während, wie erwähnt, die Art-Spezifität fehlt, sind die Unterschiede in der Immunität gegen biologische Varietäten desselben Stammes sehr scharf ausgeprägt. Nimmt man zur Herstellung des Vaccins einen serumfesten Stamm, so schützt dieses Vaccin nur gegen diesen Stamm, nicht aber gegen den Ausgangsstamm, von dem der serumfeste Stamm abgezweigt wurde. Umgekehrt schützt das Ausgangsstamm-Vaccin nicht gegen den serumfesten Stamm. Hier hat sich also ein tiefgreifender Unterschied entwickelt, der aber nach Ehrlichs Deutung der Serumfestigkeit nichts Wunderbares hat: wenn man mit Trypanosomen, welche den Rezeptor I besitzen, immunisiert, so entstehen Antikörper I; ein Rezidivstamm, welcher den Rezeptor I eingebüßt und dafür den Rezeptor II entwickelt hat, wird von diesem Antikörper-I-haltigen Serum nicht beeinflußt. Dabei ist es gleichgültig, in welcher Tierart der Rezidivstamm (mit dem Rezeptor II) erzeugt wurde: ein gegen Kaninchen-Antikörper I fester Stamm erwies sich auch im Körper der Maus als gegen diese Antikörper fest.

Auch diese Immunsera sind nicht artspezifisch: ein Immunserum gegen Nagana schützte auch gegen Dourine und Mal de Caderas (s. o.). Auch die Komplementbindungsversuche zeigten, daß keine Artspezifizität besteht. Auffallend ist, daß Immunserum, gleichgültig ob mit dem Ausgangsstamm oder mit einem serumfesten Stamm erzeugt, sowohl mit Antigen, das aus dem Ausgangsstamm, wie mit solchem, das aus dem serumfesten Stamm gewonnen wurde, Bindung ergab. Daraus geht hervor, daß die Wirkung der Sera im Tierversuch eine wesentlich andere ist, als die beim Bordet-Gengouschen Versuch. Der im Komplementbindungsversuch nachweisbare Ambozeptor (K) ist ein anderer, als der, welcher im Tierkörper als Immunambozeptor (J) die Resistenz den lebenden Trypanosomen gegenüber bedingt. Durch die Festigung gegen ein Immunserum haben die Trypanosomen den Rezeptor für Ambozeptor J verloren, während derjenige für K immer vorhanden ist. Daraus muß geschlossen werden, daß auch das Antigen K beiden Trypanosomenarten gemeinsam ist, während das Antigen J nur dem Ausgangsstamm eigentümlich ist, dem Rezidivstamm aber fehlt.

Aus diesen an sich höchst interessanten Versuchen würde hervorgehen, daß es für die Praxis notwendig wäre, jedes einzelne Tier gegen sämtliche möglichen Rezidivstämme zu immunisieren, was wohl kaum durchführbar sein dürfte. Wahrscheinlich ist dies deshalb nicht notwendig, weil wir in der Praxis nur mit der Uebertragung von Trypanosomen durch Fliegen zu tun haben, und nach den Versuchen von Gonder mit einem arzneifesten Stamm von Tryp. lewisi, den er durch Haematopinus (Rattenlaus) übertrug, und dadurch wieder arzneiempfänglich machte, ist es wahrscheinlich, daß die erworbene Eigenschaft der Arznei- (und wahrscheinlich auch der Serum-) Festigkeit durch einmalige Passage durch den natürlichen Ueberträger (Glossine, Zecke usw.) wieder verloren geht, daß also *in praxi* nur „genuine"

Stämme übertragen werden. Für die Immunisierung wird man also wahrscheinlich nur nötig haben, sich einen wirklich genuinen Stamm zu verschaffen, mit dem man dann das Vaccin herstellen muß.

Die Abtötung der Parasiten — bisher ist das Verfahren nur bei Trypanosomen versucht — kann auch durch Chemikalien bewirkt werden, ohne daß die Antigene dadurch zerstört werden. Verfasser hat seine Versuche zuerst mit Brechweinstein angestellt, der noch in Verdünnungen von 1:2000 die Naganaparasiten in etwa 2 Stunden abtötet. Versuche an verschiedenen Tierarten (Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Hunden und Pferden) haben gezeigt, daß auch die so behandelten Trypanosomen als Antigene wirken: sie erzielen in den damit behandelten Tieren Immunität und erzeugen die Bildung von Antikörpern, die sich im Tierversuch und durch die Komplementbindungsmethode nachweisen lassen. Näheres wird im speziellen Abschnitt mitgeteilt werden.

Spezieller Teil.

Einleitung. Im folgenden werden die Immunität und die Immunisierungsverfahren bei den wichtigsten Protozoenkrankheiten im einzelnen besprochen; ich kann mich dabei auf die Angabe der bemerkenswertesten Tatsachen beschränken, da die einzelnen Krankheiten schon in besonderen Kapiteln behandelt werden.

Die Einteilung dieses Abschnittes ergibt sich aus dem im vorausgehenden über die Entstehung der Immunität Mitgeteilten ganz von selbst.

I. Protozoen-Infektionen, bei welchen nach einem Anfalle Immunität eintritt.

a) Das Küstenfieber der Rinder (East coast fever). Während der schweren Epizootie von Küstenfieber in Rhodesia und Transvaal in den Jahren 1903 und 1904 hat Koch ein Schutzimpfungsverfahren dagegen ausgearbeitet. Es beruht auf der Beobachtung, daß Rinder, welche 2 Einspritzungen von Blut von einem küstenfieberkranken Rinde erhalten hatten, danach eine leichte Fieberreaktion zeigten, während deren Parasiten im Blute erschienen, die von Theileria parva nicht zu unterscheiden waren. Nach neueren Untersuchungen Theilers hat es sich hierbei wahrscheinlich um eine unbeabsichtigte Infektion der Rinder mit Pirosoma mutans gehandelt. Von den Tieren, welche im Anschluß daran wiederholt mit parasitenhaltigem Blute behandelt worden waren, blieb, als diese auf eine verseuchte Weide geschickt wurden, ein gewisser Prozentsatz am Leben und gesund. Koch hat dann in seinem Schlußbericht empfohlen, solche Impfungen mit je 10 ccm Blut von kranken oder „gesalzenen" Rindern (d. h. solchen, welche die Krankheit überstanden hatten), in 14-tägigen Abständen zu wiederholen, und zwar wenigstens 4 Monate lang, also 12—13 Einspritzungen zu machen. Aus einzelnen Angaben seines Schlußberichtes läßt sich allerdings entnehmen, daß in Herden, welche auf dem verseuchten Felde geblieben waren, von den Tieren, die wenigstens schon 7 Einspritzungen erhalten hatten, im dritten Monat noch 25 Proz. zugrunde gingen. Diese Methode wurde dann auch von den südafrikanischen Tierärzten nicht weiter ausgeführt.

Behandelt man ein Rind, das die Krankheit überstanden hat, also vollkommen immun geworden ist, mit wiederholten Injektionen von Blut, das reich ist an Parasiten, so kann man nach Koch von einem solchen Tier ein Serum gewinnen, das, kranken Tieren eingespritzt, die Parasiten aus dessen Blut in kurzer Zeit ganz oder größtenteils zum Verschwinden bringt, also in vivo parasitizid wirkt. Allein in dem Blut des Serumtieres hatten sich durch die wiederholte Einspritzung von Rinderblut Isolysine gebildet, welche bei gesunden Rindern unschädlich sind, aber, kranken Rindern einverleibt, bei diesen Hämolysine mit Hämoglobinurie und Ikterus verursachten, so daß die Tiere zugrunde gingen. Gelang es, das Serum noch während der Inkubationszeit einzuspritzen, so blieben einige Tiere am Leben; noch etwas günstiger verlief die Krankheit nach wiederholten präventiven Serumimpfungen; bei 50 Proz. der auf verseuchten Wiesen infizierten Rinder trat Genesung ein, während sonst die Mortalität 90—95 Proz. beträgt.

Theiler & Gray haben diese Versuche Kochs nachgeprüft. Auffallenderweise nahmen sie dazu Rinder aus einer bereits verseuchten Herde. Sie haben durch direkte Bluttransfusion von einem kranken Rinde auf ein gesalzenes die Serumwirkung zu erzielen versucht. Sie konnten 20—40 Liter Blut überfließen lassen und haben dabei nur ein Tier bei der dritten Transfusion verloren. Sie kommen aber zu dem Resultat, daß ihre Sera zwar nicht im mindesten hämolysierend wirken, daß aber jede immunisierende Wirkung fehle. Wenn man aber die von Theiler in seinem Bericht gegebenen Protokolle sich genauer ansieht, so kann man diese Schlußfolgerungen nicht unterschreiben: 4 mit Serum behandelte Tiere erkrankten sofort oder innerhalb von 20 Tagen, also innerhalb der Inkubationszeit, die bis zu 25 Tagen dauern kann, an Küstenfieber, 2 blieben frei. Von den Kontrollen erkrankten 2 überhaupt nicht, 3 aber zwischen dem 11. und 13. Tage nach Beginn des Versuchs. Aus solchen Versuchen lassen sich keine Schlüsse über den Wert einer Immunisierungsmethode ziehen. Die Frage bleibt also so, wie sie von Koch zurückgelassen wurde.

Neuerdings berichtet Theiler, daß es ihm gelungen sei, Rinder gegen Küstenfieber zu immunisieren. Meyer hatte gefunden, daß man das Küstenfieber übertragen könne durch Einspritzung grob zertrümmerter Milz oder Lymphdrüsen von einem küstenfieberkranken Rind; am leichtesten durch intravenöse Einspritzung. Das Material wird nach Theiler in einer Peptonlösung ziemlich grob zermahlen und dann in Mengen von 5 ccm eingespritzt. 78 Proz. der so infizierten Tiere zeigten typische Reaktionen, 34 Proz. starben. Von denjenigen Tieren, welche die Reaktion überlebten (44), waren 93 Proz. gegen eine spätere Infektion durch angesetzte Zecken immun. Aber auch von 63 Tieren, welche nicht in typischer Weise auf die Einspritzung des Milzsaftes reagiert hatten, erwiesen sich 56 Proz. als gegen eine nachfolgende Infektion durch Zecken unempfänglich. Es bedarf demnach keiner typischen Reaktion, auch nicht des Erscheinens von Parasiten im Blute, um ein Tier gegen spätere Infektion zu schützen. Die Reaktion besteht meistens in Fieber, das von dem Erscheinen der Parasiten (Kochscher Kugeln) begleitet wird. Manchmal fehlen diese auch und das Fieber ist dann der einzige objektive Beweis der erfolgten Infektion. Es wird nun die

weitere Aufgabe sein, eine Impfmethode zu finden, welche einerseits nur geringe, nicht tödliche Reaktionen hervorruft, andererseits aber doch genügt, um den Impflingen einen sicheren Schutz zu gewähren. Die THEILERschen Versuche eröffnen eine günstige Aussicht auf Erfolg.

Die Immunität nach Ueberstehen des Küstenfiebers ist keine absolute. THEILER teilt neuerdings mit, daß ein Rind, das er vor längerer Zeit durch Zecken infiziert hatte und das durchgekommen war, auf einer verseuchten Weide zum zweiten Mal erkrankte und an der Infektion starb. Und 5 Rinder, welche im Anschluß an die intravenöse Injektion erkrankt waren, bei denen auch KOCHsche Kugeln in den Lymphdrüsen gefunden worden waren, infizierten sich neuerdings, als sie auf eine verseuchte Weide gebracht wurden, und 3 von ihnen starben. Eine Reinfektion ist also immerhin möglich, wenn auch jedenfalls, nach zahlreichen Beobachtungen, eine Ausnahme.

Die Immunität wird, wenn überhaupt, so nur in ganz schwachem Grade von der Kuh auf das Kalb vererbt. Kälber sterben in großer Zahl, wenn sie auf verseuchten Weiden geboren werden.

b) Spirosomose der Hühner (Brasilianische Varietät). Wie schon MARCHOUX & SALIMBENI in ihren ersten Versuchen zeigen konnten, erwerben Hühner durch das einmalige Ueberstehen der Krankheit eine dauernde Immunität. Diese setzt schon mit der Krisis ein, während deren eine Neuinfektion ohne Erfolg bleibt. Hierzu ist nicht notwendig, daß das Tier mit den lebenden Spirosomen infiziert wird; auch abgetötete Parasiten erzeugen Immunität, ohne daß das Tier irgendwelche Krankheitserscheinungen zeigt. Erwärmen des spirosomenhaltigen Blutes auf 55° während 10 Minuten zerstört die Antigene nicht, dagegen sind sie nach 30 Minuten vernichtet.

Ich habe bereits früher erwähnt, daß dieses Verhalten nur für die in Brasilien von MARCHOUX & SALIMBENI entdeckte Spirosomeninfektion der Hühner gilt, nicht aber für deren afrikanische Varietät (COMTE & BOUQUET, BLAIZOT, BALFOUR). Diese Stämme, von denen GALLI-VALERIO annimmt, daß sie eigentlich Stämme der Spirochaeta anserina seien, sind viel weniger virulent, was zum Teil ihre schwache Wirksamkeit als Antigen begreiflich macht.

Eine für die Praxis brauchbare Methode der aktiven Immunisierung von Hühnern hat DE BEAUREPAIRE-ARAGAO ausgearbeitet: von Hühnern, welche am fünften Tage der Infektion stehen und massenhaft Spirosomosen im Blute beherbergen, wird das Blut steril entnommen, defibriniert, Formalindämpfen ausgesetzt und dann noch 8 Tage unter häufigem Umschütteln aufbewahrt. Die Spirosomen sind in ihrer Form unverändert. Die wirksame Dosis dieses Vaccins ist 1 ccm, sie wird unter die Haut gespritzt und ist vollkommen unschädlich; noch 13 Monate nach der Impfung ist die Immunität eine vollständige. Das Vaccin hat sich ein Jahr lang anscheinend vollkommen wirksam erhalten. Erfahrungen über diese Methode in der Praxis sind zwar noch nicht mitgeteilt, aber es ist kein Grund vorhanden, sie nicht zur Anwendung zu empfehlen.

ARAGAO hat ferner eine Methode ausgearbeitet, um ein Heil- und Immunserum gegen Hühnerspirosomose zu gewinnen. Er injizierte 2 Ziegen 5mal im Verlaufe von 4 Monaten je 50 ccm Hühnerblut, das reich war an Spirosomen. Nach dieser Zeit tötete das Blutserum beider Ziegen die Hühnerspirosomen in ½ Stunde ab; eine sehr komplizierte Vorbehandlung des Hühnerblutes zur Absättigung der Rezeptoren der roten Blutkörperchen erweist sich nach den

Protokollen ARAGAOs selbst als überflüssig dann, wenn man das Ziegenserum subkutan einspritzt; nur bei intravenöser Einverleibung wirkt das Ziegenserum beim Huhn hämolysierend und in kurzer Zeit tödlich. 24 Stunden vor der Infektion wirken 0,5 ccm des Ziegenserums prophylaktisch. Bei gleichzeitiger Infektion bedarf es 1,0 ccm, um das Tier zu schützen, und 24 Stunden nach der Infektion vermögen 10 ccm noch den Ausbruch der Krankheit zu verhindern; später wirkt es nicht mehr. Ein solches Serum wäre also dann von Wert, wenn in einem Hühnerstall die Seuche ausbricht und die noch nicht erkrankten Hühner geschützt werden sollen. Auch hierüber liegen noch keine praktischen Erfahrungen vor.

LEVADITI hat die Spirosomen der Hühner in befruchtete Hühnereier eingespritzt; die in ihnen enthaltenen Embryonen starben ab. Wenn er aber den gleichen Versuch vornahm an Eiern, welche von einem Huhn gelegt waren, das die Infektion 18 Tage vorher überstanden hatte, so fanden sich in den Eiern gut entwickelte lebende Embryonen. LEVADITI führt diese hereditäre Uebertragung darauf zurück, daß Antikörper im Embryo ebenso vorhanden sind, wie im mütterlichen Organismus. LEVADITI hat nun selbst mit MANOUELIAN konstatiert, daß das Spirosoma gallinarum in das Ovulum des Huhnes eindringe. Die ihm schwierig erscheinende Vereinigung beider Tatsachen kann erklärt werden, wenn man annimmt, daß das Ei nicht bloß von den Spirosomosen durchsetzt, sondern auch von den Antikörpern des Huhnes, welche sich nach der Krisis bilden, beeinflußt wird. Die Immunisierung des Embryos geht genau so vor sich, wie die jedes einzelnen Organes des mütterlichen Organismus. Weitere Versuche auf diesem Gebiete wären von großem Interesse.

c) Auf Grund unserer augenblicklichen Kenntnisse gehört hierher auch die Trypanose der Ratten, die Infektion mit Trypanosoma lewisi. Doch möchte ich es nicht als ausgeschlossen hinstellen, daß genauere Untersuchungen zu dem Resultate kommen würden, daß diese Trypanosomen sich nicht anders verhalten, als die übrigen nicht pathogenen Arten, daß nämlich bei weißen und bunten Ratten nach einer Periode der Vermehrung die Parasiten zwar mikroskopisch im peripheren Blute nicht mehr nachweisbar, aber trotzdem noch vorhanden sind; daß also auch hier der Ausgang in labile Infektion die Regel ist und diese Trypanose demnach unter den Abschnitt VII eingereiht werden muß. Bei spontan infizierten grauen Ratten dauert die Blutinfektion 6 Monate und länger. Weitere Untersuchungen wären hier sehr erwünscht.

Graue Ratten beherbergen das Trypanosoma lewisi monatelang im Blut (von RABINOWITSCH & KEMPNER 6 Monate lang beobachtet). Bei künstlich infizierten weißen und bunten Ratten dagegen verschwinden sie in der Regel nach 4—6 Wochen aus der Zirkulation (Minimum 1 Woche, Maximum mehr als 4 Monate). Werden solche spontan „geheilte“ Tiere neuerdings infiziert, so treten keine Parasiten im Blute auf, die Tiere sind also aktiv immun (KANTHAK, DURHAM & BLANDFORD). Ausnahmen von dieser Regel sind selten (LAVERAN & MESNIL), doch erlischt diese Immunität bereits nach ca. 3 Monaten wieder.

Das Blutserum von weißen und bunten Ratten, denen wiederholt Tryp. lewisi eingespritzt worden war, besitzt eine ziemlich energische Schutzwirkung gegen die gleichzeitge Infektion: 1,0 ccm eines solchen Serums schützt vollkommen, auch wenn die Infektion 24 Stunden voraufging oder nachfolgte.

Diese Versuche von Rabinowitsch & Kempner sind von Laveran & Mesnil und anderen wiederholt, bestätigt und erweitert worden. Die Immunität der Mutter geht nur ganz ausnahmsweise auf die Jungen über (sehr frühe Infektion durch Flöhe oder Läuse?). Bei intraperitonealer Reinfektion findet eine lebhafte Phagocytose der lebenden Trypanosomen statt; auch in vitro tritt sie ein. Erwärmen des Immunserums $^3/_4$ Stunde auf 64^0 zerstört den Immunkörper nur teilweise. Ratten, die Immunserum und Trypanosomen gleichzeitig erhalten hatten und nicht erkrankt waren, besaßen keine Immunität; eine wenn auch leichte Infektion ist zur Erzeugung der Immunität notwendig.

II. Protozoen-Infektionen, bei welchen erst nach Rezidiven Heilung und Immunität eintritt.

a) Rückfallfieber. Das Ueberstehen eines Anfalles von Recurrens gewährt eine gewisse Immunität gegenüber einer Reinfektion. Doch sind aus der Literatur mehrere Fälle bekannt, bei welchen noch während derselben Epidemie bzw. nach $1^1/_2$ Jahren die Immunität so weit zurückgegangen war, daß eine Reinfektion, allerdings mit leichtem Verlauf, erfolgte (Litten, Gabritschewsky). Manteufel konnte bei einem Patienten verfolgen, wie die Schutzwirkung seines Blutserums im Laufe von $4^1/_2$ Monaten von einem hohen Wert (0,05 ccm Serum schützte Mäuse sicher vor der Infektion) auf Null heruntersank.

Novy & Knapp verfolgten bei Ratten die Immunität bis zum 108. Tage nach der ersten Infektion und fanden sie unverändert hoch. Iwanoff konnte einen Affen 6 Wochen nach der ersten Erkrankung nicht mehr reinfizieren. Norris, Pappenheimer & Flournoy haben ähnliche Erfahrungen gemacht.

Bei Tieren ist der Immunitätsgrad nach dem Ueberstehen eines Anfalles individuellen Schwankungen unterworfen. Manteufel konnte am dritten Tage der Infektion Mäuse nicht mehr superinfizieren, sie hatten also bereits einen beträchtlichen Grad von Immunität erworben.

Die Schutzwirkung eines Immunserums läßt sich durch wiederholte Injektionen von spirosomenhaltigem Blute noch steigern, so daß eine Heilung von Mäusen und sogar von Affen (Gabritschewsky, Novy & Knapp, Manteufel), in denen bereits die Parasiten nachweisbar sind, noch möglich ist.

Novy & Knapp denken auch daran, Pferde mit Rückfallfieber-Spirosomen zu behandeln und dadurch ein aktives Serum zu gewinnen. Doch kommen diese Autoren später nicht wieder auf solche Versuche zurück. Die Versuche von Löwenthal (Pferdeimmunserum) bezweckten die Erzielung eines Heilserums. Versuche, mit abgetöteten Recurrensspirosomen gegen die spätere Infektion zu immunisieren, sind meines Wissens bisher noch nicht gemacht worden. Nach den neuesten Ergebnissen mit Trypanosomen sind solche Versuche vielleicht aussichtsvoll. Eine aktive Immunisierung könnte für Aerzte, Krankenwärter und vor allem für Personen, welche zu Zeiten einer Epidemie gezwungen sind, in verseuchte Häuser und Wohnungen, Herbergen usw. zu verkehren, von entschiedenem Werte sein.

b) Zu dieser Gruppe der Infektionen gehört auch die Spirosomose der Hühner, welche von Comte & Bouquet, von Bouet, Blaizot und

Balfour in den verschiedensten Gegenden Afrikas beobachtet wurde. Blaizot z. B. konstatierte bei 5,5 Proz. seiner Tiere, daß nach der ersten Krisis nach 1—4 Tagen ein Rückfall eintrat und neuerdings Spirosomen im Blut erschienen. Doch war nie mehr als ein Rückfall zu konstatieren.

III. Infektionen, bei denen spontane aktive Immunität nur ausnahmsweise vorkommt.

a) Malaria. Unsere Anschauungen über die Immunität bei der Malaria bedürfen einer Revision. Koch stellte den Grundsatz auf, daß in schweren Malariagegenden bei den Kindern schon in den ersten Lebensjahren eine so energische Durchseuchung stattfinde, daß im Anschluß daran im Laufe einiger Jahre die Parasiten vollständig aus dem Blute verschwinden und der Milztumor zur Norm zurückkehre. Als Beweis hierfür führte er das Dorf Bongu in Neu-Guinea an, in dem die Kinder zu 100 Proz. infiziert, die Erwachsenen aber vollkommen frei von Parasiten waren und auch keine Milzschwellungen mehr aufwiesen. Dempwolff hat diese Beobachtungen Kochs nachgeprüft und für jene Dörfer auch bestätigt. Aus allen Weltteilen aber liegen Beobachtungen vor, welche zeigen, daß einerseits die Kinder selbst in schlimmen Malariagegenden nicht zu 100 Proz. infiziert zu sein brauchen und daß vor allem die Erwachsenen keineswegs ihre Parasiten und die Milzschwellung verlieren. Die Resultate verschiedener Forscher gibt folgende Tabelle wieder.

	Alter in Jahren						
	bis 1	2	5	10	15	20	üb. 20
Bogadjim (Koch)	80*)		41,6		0		—
Bongu (Koch)	100		46,1	23,5	0		0
Tanga (Panse)	48	88	79	45		15,3	—
Dar-es-Salam, Inder (Ollwig)	29,6	32,5		29,3		16,1	—
„ Neger (Ollwig)	39	40,8		20,1		7,6	—
Benguella (Wellmann)	19	33		23	18		12
Gazellen-Halbinsel (Dempwolff)	19	32		22	18		12

Alle diese Untersuchungen wurden angestellt noch ehe die Methode der „dicken Blutstropfen" nach Ross-Ruge bekannt war. Mit dieser Methode wären sicher noch wesentlich höhere Zahlen gewonnen worden. Die Befunde Kochs bilden also eine Ausnahme und eine Immunitas sterilisans tritt, wenn überhaupt, dann erst nach vielen Jahren und auch in diesem Falle nur bei einem gewissen Prozentsatz der Infizierten ein. Daß aber die partielle Immunität der labilen Infektion tatsächlich zu einer weitgehenden Unempfänglichkeit gegen Superinfektionen führen muß, ist nicht zu bestreiten, denn es wäre ja sonst ganz unbegreiflich, wie Menschen ohne Vorbeugungsmaßregeln in schweren Malariagegenden überhaupt existieren könnten. Stellt man sich vor, daß ein Neger nur alle 14 Tage von einem infizierten Anopheles gestochen würde, so würde er schon nach wenigen Monaten niemals mehr fieberfrei sein, weil Rezidive und Neuinfektionen sich ständig häufen müßten. Schon aus dieser einfachen Ueberlegung heraus müssen wir eine Unempfänglichkeit gegen Neu-

*) Prozent der Untersuchten.

infektionen annehmen. Auf die Entwickelung dieser aktiven Immunität ist ein Umstand von großem Einfluß, nämlich die Häufigkeit und die Kontinuität der Superinfektionen durch Stiche infizierter Anopheles. Während in einigen Gegenden, besonders in den Tropen, Anopheles das ganze Jahr hindurch in großer Menge vorhanden sind, weil sie infolge der großen Regenhäufigkeit ständig Brutplätze finden, haben andere Orte der Tropen und namentlich die Malariagebiete der gemäßigten Breiten Regen und Trockenzeit, Winter und Sommer. Während dieser Jahreszeiten schwankt die Zahl der Ueberträger in sehr weiten Grenzen; im Winter gehören noch in Italien Neuinfektionen zu den seltenen Ausnahmen, weiter nördlich halten die Stechmücken eine Art Winterschlaf, währenddessen sie wenig Neigung zum Blutsaugen zeigen. Während dieser Zeit nun hören die Superinfektionen ganz oder fast auf. So entsteht das, was DEMPWOLFF mit dem sehr treffenden Ausdruck „Saisonmalaria“ bezeichnet hat. Durch die Perioden der spärlichen Neuimpfungen wird die Immunisierung immer wieder unterbrochen; die bereits erworbene partielle aktive Immunität geht wieder großenteils verloren, und wenn die Regenzeit neuerdings einsetzt, die Anopheles sich massenhaft vermehren und die Infektionsgelegenheit wieder zunimmt, so treten auch unter den schon teilweise Immunen wieder Neuinfektionen auf. Daher mag es wohl kommen, daß z. B. in Italien die Fälle von Malariakachexie häufiger sind als in den Tropen: hier geht der Mensch entweder bald zugrunde oder erwirbt einen hohen Grad von Resistenz, weil die Superinfektionen sich in einer nur selten und auf kürzere Zeit unterbrochenen Kette folgen. In Italien dagegen bilden die Wintermonate bis in den Juni hinein eine jährlich wiederholte Pause in den Reinfektionen, so daß der Immunisierungsprozeß verlangsamt und dadurch das Entstehen der schweren kachektischen Erkrankungen begünstigt ist.

Doch ist auch für Italien (bzw. für Istrien) das Vorkommen einer nahezu vollkommenen Immunität im obigen Sinne durch Untersuchungen SCHAUDINNS in San Michele di Leme konstatiert: Er fand dort bis zu 100 Proz. der kleinen Kinder, dagegen 0—7,7 Proz. der Erwachsenen infiziert.

Für die Entstehung der Immunität bei Malaria ist sicher auch die Art der übertragenden Stechmücken nicht gleichgültig: In gewissen Mückenarten geht die Entwickelung der Malariaparasiten leicht vor sich, während andere Arten einen ungünstigen Nährboden für die Plasmodien darstellen. Dadurch wird die Virulenz dieser Parasiten beeinflußt und damit auch die Eigenschaft, als Antigen zu wirken.

Partielle Immunität gegen eine Plasmodienart schützt nicht gegen die andere, wie man das an dem Beispiel der Südseeinsel Merite (KOCH), die nur mit Quartana durchseucht ist, sehen kann. Eingeborene von dieser Insel erkranken, wenn sie in Gegenden kommen, wo Tertiana und Tropica herrscht, ebenso wie z. B. Europäer.

Praktische Versuche, gegen Malaria zu immunisieren, sind bisher nicht ausgeführt worden, namentlich wohl deshalb, weil man die Krankheit nicht auf Tiere übertragen kann, in denen das Virus fortgezüchtet werden könnte.

b) Immunität bei Pirosomose der Hunde. Wie bereits erwähnt, heilt die Pirosomose der Hunde gelegentlich aus; sie muß also hier eingefügt werden.

Nocard impfte Hunde, bei denen eine akute Erkrankung vor 2—6 Monaten abgelaufen war, mit vollvirulentem Hundeblut nach. Bei zweien dieser Tiere traten neuerdings vorübergehend Parasiten auf. Eines davon hatte gleichzeitig eine einmalige Temperatursteigerung, von da ab waren die Parasiten mikroskopisch nicht mehr nachweisbar. Lounsbury gibt an, daß eine solche aktive Immunität 2 Jahre nach der Infektion wieder erloschen sei. Als Ursache der Immunität betrachtet Nocard die Tätigkeit der Phagocyten. Daß auch Immunkörper dabei eine wichtige Rolle spielen, werden wir gleich sehen.

Marchoux sagt: „Wenn man bei Hunden, welche vorher infiziert worden waren, bei denen aber auch die sorgfältigste Untersuchung des Blutes keine Parasiten mehr finden ließ, durch irgendein Mittel Fieber erzeugte, so brachte man dadurch die endoglobulären Parasiten wieder zum Vorschein. Es trat bei unseren Hunden dasselbe Phänomen auf, welches Nicolle schon für Rinder, die Parasiten des Texasfiebers beherbergen, mitgeteilt hat, bei denen nämlich jede neue Infektion einer neuen Erschließung (éclosion) der Piroplasmen entspricht.“ Es handelt sich also, wie dies jederzeit leicht nachgewiesen werden kann, nicht um eine echte Immunität, sondern um eine labile Infektion oder Toleranz.

Uebertragung der Immunität durch Vererbung. Kleine immunisierte Hündinnen mit Pirosomose. Die von diesen Hündinnen geworfenen Jungen waren kurz nach dem Werfen immun, es wurde also die Immunität von der Mutter auf die Jungen übertragen. Diese passive Immunität verschwindet aber nach wenigen Tagen so weit, daß von 10 Tieren nur 3 eine Reinfektion überstehen. Eine Uebertragung durch das Säugen findet also nicht statt.

Kleine ist der Anschauung, daß diese ererbte Immunität nur in seltenen Fällen genüge, um vor der nachträglichen Infektion, z. B. auf der Weide, zu schützen. Wäre diese Auffassung allgemein gültig, so würde eine Viehzucht in Texasfiebergegenden unmöglich sein. Es ist eben doch wohl ein erheblicher Unterschied zwischen dem Versuch im Laboratorium, bei dem beträchtliche Mengen hochvirulenter Parasiten injiziert werden, und dem infizierender Stiche der Zecken.

Serumversuche. Mischt man das Serum eines geheilten Hundes im Verhältnis von $1^1/_2$ bis 5 Teilen zu einem Teil virulenten Blutes und injiziert dies jungen Hunden intraperitoneal, so geht die Erkrankung nicht an. Spritzt man dagegen Serum und virulentes Blut an zwei verschiedenen Körperstellen ein, so ist das Serum fast unwirksam, der letale Verlauf der Krankheit wird nur etwas verzögert. Nur in ganz hohen Dosen (13,5 ccm) und einem schwach virulentem Blut gegenüber vermag das Serum bei dieser Versuchsanordnung den Ausbruch der Krankheit zu verhindern.

Das Serum wirkt also offenbar parasitenabtötend. In Parenthese sei bemerkt, daß dieser Versuch die Auffassung, als ob es die im Körper abgetöteten Parasitenleiber seien, welche die Immunität erzeugen, zu widerlegen geeignet scheint. Doch muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die in den Parasiten enthaltenen Giftstoffe durch das Serum in chemischem Sinne verändert und unwirksam als Antigene gemacht werden.

Nocard versuchte nun, die Eigenschaften des Serums dadurch zu steigern, daß er „gesalzene“ Hunde wiederholt mit stark virulentem Blut (bis zu 52 ccm) behandelte. Solches Serum wirkt in der Tat, mit virulentem Blut zu gleichen Teilen gemischt, parasitizid. Aber auch in diesen Versuchen blieb eine Immunisierung der geimpften Tiere aus. Durch Erwärmen des Serums auf 56—57° C brachte Nocard bei einem Teil der Versuche die parasitiziden Substanzen zum Verschwinden; doch sind diese Versuche nicht ganz eindeutig.

Auch präventiv schützende Eigenschaften besitzt ein solches Serum. Wenn Nocard 3—5 ccm dieses Serums und 24 Stunden später virulentes Pirosomenblut Hunden einspritzte, so blieben diese gesund, hatten auch keine Pirosomen im Blut. Die Nachimpfung solcher Tiere führte zu ungleichmäßigen Resultaten. Steigerte er die Menge des Virus oder wartete er länger als 24 Stunden, so konnte er höchstens eine Verlangsamung des Verlaufes der Erkrankung erzielen.

Die heilende Wirkung eines solchen Serums zeigte sich darin, daß es 42 Stunden nach dem virulenten Blut, aber ehe die Parasiten zum Vorschein kamen, eingespritzt, das Auftreten jeder Krankheitserscheinung verhinderte; doch konnten bei diesen Versuchstieren vom 5. bis zum 14. Tage nach der Blutinjektion Parasiten im Blute gefunden werden. Wartet man dagegen, bis die Parasiten im Blute zum Vorschein gekommen sind, so ist die gleiche Serumdosis ohne jede Wirkung.

Artfremdes Serum. Nocard injizierte einem Schaf, das ja gegen Pirosoma canis nicht empfindlich ist, 290 ccm virulenten Blutes. Das Serum dieses Tieres gewann dadurch deutlich parasitizide Eigenschaften, die ebenfalls der Erwärmung auf 56° nicht widerstanden. Daß in diesem Falle die hämolytischen Ambozeptoren, welche dieses Schafserum enthielt, ohne Bedeutung für den Ausfall des Versuches waren, konnte Nocard dadurch nachweisen, daß er dieses Serum mit virulentem Hundeblut in vitro mischte. Das Blut blieb unverändert virulent.

Blut, welches 14 Tage bei Sommertemperatur gestanden hatte, rief keine Erkrankung hervor und verlieh dem Impfling eine teilweise Immunität, indem dieser die nachfolgende Impfung mit virulentem Blut überstand. Nach 19 Tagen dagegen war das ebenso konservierte Blut wirkungslos geworden. Erwärmen parasitenhaltigen Blutes auf 44° schwächt die Parasiten etwas ab. Eine Viertelstunde länger erwiesen sich die Parasiten dagegen als vollständig abgetötet und nicht mehr fähig, dem Hunde auch nur eine partielle Immunität zu verleihen.

Die Versuche Nocards sind in allen Punkten von Theiler bestätigt worden. Doch muß dem Schlußsatze Theilers, daß „der Mechanismus der Produktion des präventiven Serums im immunen Hunde nach denselben Gesetzen vor sich zu gehen scheine, wie bei der Immunisierung mittels Bakterien“, widersprochen werden. Denn es ist ja gerade für die Pirosomen des Hundes charakteristisch, daß sie sich in virulenter Form in einem Blute halten, das aktive Schutzstoffe ihnen selbst gegenüber enthält. Es ist diese Tatsache nur dadurch zu erklären, daß die Entwickelung eben dieser Schutzstoffe seitens des Organismus eine langsame ist und daß die Pirosomen Zeit haben, sich an diese Schutzstoffe zu gewöhnen, sich den Veränderungen des Milieu anzupassen.

IV. Infektionen, bei welchen eine sterilisierende Immunität überhaupt nicht erreicht wird.

Schon im allgemeinen Teil wurde angeführt, daß bei den durch Pirosomen hervorgerufenen Krankheiten eine eigentliche Immunität nicht einzutreten pflegt, daß es sich dabei nur um eine Unempfänglichkeit gegenüber Superinfektionen handle, bedingt durch den dauernden Reiz, welchen die im Körper, wenn auch in geringer Zahl, vorhandenen Parasiten als Antigen ausüben.

1) Pirosoma bigeminum. Das Texasfieber ist das klassische Beispiel für die lange Dauer der Latenzperiode der labilen Infektion. Schröder hat bei einem Rinde, das durch Blutüberimpfung infiziert worden und seitdem dauernd gesund war, noch nach 12 Jahren vollvirulente Pirosomen nachweisen können.

Rinder, in deren Körper noch Pirosomen vorhanden sind, sind gegen Superinfektionen unempfindlich. Dies lehrt die tägliche Erfahrung: Rinder, welche auf einer Weide das Blutharnen durchgemacht haben, können diese Weide zeitlebens begehen, ohne daß ein Rückfall einzutreten braucht. Rinder, welche frisch auf solche Weiden gebracht werden, werden gewöhnlich innerhalb kurzer Zeit von der Krankheit befallen; die Weide ist also noch infektiös. Dies ist eben nur so zu erklären, daß das Vorhandensein der Parasiten im Blute der „gesalzenen" Rinder diese gegen Superinfektion schützt.

Die Tatsache, daß Rinder, welche das akute Stadium der Infektion durchgemacht haben, für gewöhnlich immun sind, hat schon Schröder, Dalrympl, Morgan & Dodson veranlaßt, eine Schutzimpfung zu versuchen. Sie benutzten kleine Mengen von Blut natürlich durchseuchter, bzw. künstlich infizierter, leicht erkrankter Tiere. Kolle, Kossel, Schütz, Weber & Miessner haben ein Verfahren ausgearbeitet: Ein gesundes kräftiges Kalb wird mit Blut eines Rindes, das die Krankheit überstanden hat, infiziert; es kommt leicht über die Reaktion hinweg. Nach 3 Monaten ist sein Blut zur Weiterimpfung geeignet; es wird durch Punktion der Vena jugularis geblutet, das Blut steril defibriniert und in Mengen von 3 ccm den zu impfenden Rindern unter die Haut gespritzt. Als günstigster Zeitpunkt ist die zweite Hälfte des Winters zu wählen; man nehme zur Impfung nur junge Tiere und schalte alte und tragende Tiere aus. Es soll eine gelinde fieberhafte Reaktion eintreten; unterbleibt sie, so ist das Resultat ein unsicheres. Die Tiere müssen während der Reaktion und mindestens noch 3 Wochen im Stalle bei guter Pflege gehalten werden. Graffunder empfiehlt die Impfungen an Kälbern nach der 6. Lebenswoche mit 5 ccm Impfstoff vorzunehmen, dann nach 3 Monaten 10 ccm, nach weiteren 6 Monaten 15 ccm einzuspritzen. Erkrankt das Tier auf dem ersten Weidegang, so ist eine nochmalige Injektion nicht nötig. Andernfalls sollten im nächsten Winter nochmals 20 ccm eingespritzt werden. Man injiziert intraperitoneal.

Der Impfstoff wird jetzt im Gesundheitsamt der Landwirtschaftskammer für Pommern in Zülchow bei Stettin hergestellt.

In Preußen waren bis Ende 1909 6153 Rinder mit solchem Material geimpft worden. Bei 4261 Tieren konnte das weitere Schicksal ermittelt werden: 1,97 Proz. waren nach der Impfung leicht erkrankt; 0,49 Proz. schwer erkrankt aber genesen, und 0,09 Proz.

gingen ein. Es erkrankten dann noch später 2,98 Proz. leicht, 0,54 Proz. schwer, genasen aber, 0,54 Proz. starben. Von nichtgeimpften Kontrolltieren erkrankten 19,65 Proz. leicht und 7,48 Proz. schwer. Viele wurden notgeschlachtet, weshalb die Sterblichkeit nicht angegeben werden kann. Das Resultat ist demnach, unter den Bedingungen, wie sie in Deutschland vorhanden sind, als ein gutes zu bezeichnen, was auch Graffunder auf Grund von 156 Impfungen aus dem Jahre 1908 bestätigt.

Schmidt gibt folgende Statistik für das Jahr 1909: Geimpft waren 2618 Jungrinder und 1643 erwachsene Rinder. Bei den Jungrindern betrugen die Erkrankungen und Todesfälle infolge der Impfung 0,04 Proz., bei den erwachsenen Tieren 1,46 Proz.; während des Weideganges erkrankten von den Jungrindern schwer 0,46 Proz., starben bzw. wurden geschlachtet 0,38 (zusammen 0,84 Proz.), von den erwachsenen Rindern 0,67 Proz. bzw. 0,79 Proz. (zusammen 1,46 Proz.).

Weniger gut lauten die Berichte aus Gegenden, wo große Bestände durchgeimpft wurden, die im Freien blieben und nicht sorgfältig gepflegt werden konnten. In Texas sind z. B. von 1251 Rindern später 9,2 Proz. an Texasfieber eingegangen. Nesom gibt unter den geimpften Tieren 7,6 Proz. tödliche Texasfieberfälle an. In Australien wurden in kurzer Zeit 35000 Rinder mit „recovered blood“, d. i. Blut eines Rindes, das die natürliche Infektion überstanden hatte, geimpft. Man hatte im Durchschnitt 3—4 Proz., manchmal aber auch bis zu 25 Proz. Impfverluste. Von den geimpften Tieren sind dann noch 3,8 Proz. bis 4,1 Proz. an Texasfieber gestorben. Diese Zahlen sind zwar nicht besonders günstig, reichen aber noch nicht an die Verluste heran, die eine Epizootie mit sich bringen kann.

Es sei nochmals daran erinnert, daß wir offenbar mit verschiedenen Stämmen von Pirosoma bigeminum rechnen müssen; ein in England mit englischem Virus geimpftes Rind ist nicht gegen die südafrikanische Pirosomose geschützt. Auch in Deutschland müssen wir mit solchen Unterschieden rechnen, wie die auf S. 599 angeführte Beobachtung von Graffunder beweist.

Dodson verwendete zur Impfung Blut, das aus den Leibern von Zecken entnommen war, die er von kranken Tieren abgesammelt hatte. Diese Methode scheint mir keinen Vorteil gegenüber der Methode von Kossel, die mit einem genau dosierbaren Impfstoff arbeitet, zu besitzen.

Connaway & Francis setzten Rindern etwa 20—50 Stück infizierter Larven oder Nymphen an. Wenn die darauf folgende Reaktion abgeklungen war, also nach etwa 1 Monat, wiederholten sie diese Maßregel mit 200—400 Zecken. Auch hier arbeitet man mit einem Virus, dessen Menge und Virulenz man nicht kennt und dosieren kann.

Lignières gibt an, mit einem von ihm hergestellten, aber bisher geheim gehaltenen Impfstoff gute Ergebnisse erzielt zu haben.

Wenn diese Impfungsmethoden auch auf richtigen Grundsätzen beruhen, so haften ihnen doch gewisse Mängel an. Ein solcher ist der, daß durch die Impfung künstlich neue Parasitenträger geschaffen werden. Dieser Einwand wiegt nicht schwer da, wo das Texasfieber enzootisch vorkommt, wo also wahrscheinlich doch alle Tiere früher oder später von infizierten Zecken gestochen werden. Noch mehr kann dieser Einwand da vernachlässigt werden, wo es möglich ist, die Impfung allgemein bei allen Kälbern durchzuführen. Auch ein-

zuführendes Vieh muß dann der Impfung unterworfen werden, was bei ausgewachsenen Tieren allerdings ein gewisses Risiko bedeutet, aber dadurch zum mindesten gemildert werden kann, daß man Zuchttiere nicht erst ausgewachsen, sondern schon als junges Vieh einführt.

In zweiter Linie ist es bedenklich, Tiere zu Parasitenträgern zu machen, weil durch äußere Ursachen, durch oft geringfügige Störungen des Gleichgewichtes zwischen Wirt und Parasiten, wie durch intercurrente Krankheiten, durch Serumeinspritzungen und ähnliches die labile Infektion wieder in einen akuten Anfall umschlagen kann, dem das Tier unter Umständen erliegt. Solche Fälle sind nicht selten in Indien und ebenso in Südafrika beobachtet worden. Sie mahnen zur Vorsicht. Endlich, und das dürfte der schwerstwiegende Einwand sein: Es gibt offenbar verschiedene virulente Stämme von Pirosoma bigeminum. Sajo berichtet, daß Rinder, welche in Texas das Blutharnen durchgemacht haben, in Louisiana und am Mississippi neuerdings erkranken können. Ob auch hier die Ueberträger eine wichtige Rolle spielen, ist bisher nicht untersucht worden. Aber auch in Deutschland sind solche Beobachtungen von Graffunder gemacht worden, wo an Orten, die nur wenige Kilometer voneinander entfernt lagen, verschiedene Stämme des Pirosoma vorhanden zu sein scheinen. Vielleicht ließe sich hier durch Herstellung eines „polyvalenten“ Virus, das aus verschiedenen Stämmen gemischt wurde, Abhilfe schaffen.

2) Immunität bei Pirosomose der Pferde. Auch bei den Pferden, die in Südafrika im sogen. Busch geboren werden, entwickelt sich infolge der Infektion durch Zecken im frühesten Lebensalter eine aktive Immunität. Dagegen sind, wie erwähnt, Tiere, welche im Stalle aufgezogen wurden, oder importierte Pferde, sehr empfänglich. Auch das Pirosoma equi bleibt noch jahrelang im Blute der „gesalzenen“ Tiere. Theiler konnte mit Blut eines Pferdes, das vor 2 Jahren einen akuten Anfall von Pirosomose überstanden hatte, die Krankheit in tödlicher Form erzeugen.

Theiler hat die beachtenswerte Entdeckung gemacht, daß ein Pirosomenstamm vom Esel, der mehrmals auf Esel weitergeimpft worden war, bei Pferden, und zwar bei den sehr für die Krankheit empfänglichen Argentiniern, eine zwar deutliche Reaktion mit positivem Parasitenbefund auslöse, daß aber diese Tiere ausnahmslos genasen. Von 138 so geimpften ausländischen Pferden verlor er keines an Pirosomose. Er empfiehlt deshalb, Pferde, Maultiere und Esel, welche von auswärts in das Seuchengebiet von Südafrika eingeführt werden, mit Eselblut vierter oder höherer Passage zu immunisieren. Solche Tiere können nach Ablauf der Reaktion der natürlichen Infektion durch die Zecke ausgesetzt werden. Die blutspendenden Esel müssen im Stalle gehalten werden, damit nicht etwa eine neue Infektion durch Zecken die Virulenz ihres Blutes ändere.

Versuche von Bielitzer, durch kleine Dosen von virulentem Blute eine leichte Form der Krankheit zu erzeugen und so zu immunisieren, schlugen fehl.

3) Immunität bei Pirosomose der Schafe. Motas fand, daß Schafe, welche die Krankheit einmal überstanden haben, immun seien. Ob sie in diesem Zustande noch Parasitenträger sind, ist bis jetzt nicht festgestellt. Auch über die Immunität der jungen Tiere gehen die Ansichten zwischen Babes und Motas auseinander. Tiere, welche

nach einem heftigen Seuchengang in dem durchseuchten Gebiet zur Welt kommen, sind widerstandsfähiger als importierte Tiere.

3. Trypanosomen. Die spontan auftretenden Trypanosomeninfektionen enden meist mit dem Tode des kranken Menschen oder Tieres. Bei der Schlafkrankheit ist bisher kein Fall von Spontanheilung bekannt geworden, wenn auch lange Perioden des Stillstandes der Krankheit vielfach beobachtet werden. Das gleiche gilt für die Trypanosen der Tiere; doch kommt es z. B. bei der Nagana der Rinder vor, daß die Krankheit sich über Jahre hin erstreckt und daß die Tiere lange Zeit einen ziemlich guten Eindruck machen; aber früher oder später tritt doch stärkere Abmagerung ein und die Tiere gehen kachektisch zugrunde. Auch die künstliche Uebertragung auf kleinere oder größere Tiere ruft wohl stets eine tödliche Erkrankung hervor. Von einer spontan eintretenden Immunität kann also bei dieser Gruppe von Krankheiten keine Rede sein.

An Versuchen, gegen Trypanosomeninfektion zu immunisieren, hat es nicht gefehlt. Schon Kanthack, Durham & Blandford prüften die antigenen Eigenschaften des Serums kranker Tiere, abgetöteter Trypanosomen (durch Erwärmen auf 50° (!). Diese Autoren schließen aus Versuchen, bei welchen ein Kollodiumsäckchen mit frischem Naganablut in die Bauchhöhle einer Katze eingenäht wurde, ohne daß das Tier irgendwelche Krankheitserscheinungen zeigte, daß die Trypanosomen kein akut wirksames Toxin ausscheiden.

Koch hat 1901 die Anregung zur Erprobung eines Immunisierungsverfahrens gegen Tsetsekrankheit gegeben, das darauf beruht, daß Trypanosoma brucei, einem spontan erkrankten Tiere (Rind) entnommen und in andere Tierarten durch Passagen weitergezüchtet, einen großen Teil seiner Virulenz für die Ausgangstierart einbüßt.

So hat er ein Rind mit Trypanosoma brucei infiziert, das vom Rind stammte, aber Passagen durch eine Ratte und einen Hund durchgemacht hatte. Die Infektion konnte nur durch Blutuntersuchung festgestellt werden, ohne daß das Rind merkbar erkrankte. 5—6 Reinfektionen waren ohne klinisches und mikroskopisches Resultat. Doch wurde 6 Jahre später durch Kleine konstatiert, daß dieses selbe Rind noch Trypanosomen im Blute beherbergte, daß es sich also um eine Immunität gegen Superinfektionen gehandelt habe. Aus diesem Grunde rät Koch später davon ab, mit dieser Methode zu immunisieren.

Martini hat diese Frage nachgeprüft und konstatiert, daß in der Tat durch Passagen innerhalb einer Tierart (Ratten, graue Mäuse) die Virulenz des Stammes für diese Tiere gesteigert, für andere abgeschwächt werden kann.

Schilling hat Kochs Idee praktisch zu verwerten gesucht. Es zeigte sich, daß Rinder, welche mit einem durch Hundepassage abgeschwächten Virus vorbehandelt worden waren, zu etwa 50 Proz. der natürlichen Infektion widerstanden. Als diese Tiere aber neuerdings nach einer anderen Stelle (Tokpli) gebracht wurden, gingen sie sämtlich ein. Nach unseren neueren Erfahrungen gibt es dafür zwei Erklärungen: entweder war bei diesen Tieren die labile Infektion erloschen, so daß sie wieder gegen Neuinfektionen empfindlich geworden waren; oder aber die Vorbehandlung war mit „Rezidivstämmen" vorgenommen worden und die dadurch erzielte Immunität schützte nicht gegen genuine Stämme, die durch den Stich der Glos-

sinen erzeugt wurden. Jedenfalls haben die Versuche gezeigt, daß das Kochsche Verfahren praktisch nicht verwertbar sei.

Auf die Tatsache, daß nach chemotherapeutischer Heilung der Trypanosomeninfektion eine Immunität eintritt, eine Immunisierungsmethode zu gründen, ist deshalb zurzeit noch ohne Aussicht, da wir bisher keine Arzneimittel besitzen, welche eine solche Infektion bei großen Tieren mit Sicherheit heilen könnte. Und dies wäre ja die unerläßliche Vorbedingung.

Teichmann & Braun, und ganz unabhängig von ihnen auch der Verfasser, haben 1911 gefunden, daß abgetötete Trypanosomen als Antigen wirken können. Auch Latapie hatte kurz vorher eine „Vaccination“ angegeben, deren Wirkung aber nicht hinreichend durch Kontrollen sichergestellt ist.

Teichmann und Braun entbluten Ratten auf dem Höhepunkte der Infektion; das Blut wird in einer 10-proz. Lösung von Natriumcitrat in phys. Kochsalzlösung aufgefangen, der ein Rattenblut agglutinierendes Serum zugesetzt wird. Als solches benutzten sie ein Kaninchen-Immunserum (2 ccm 10-proz. Natriumcitratlösung + 6 ccm phys. Kochsalzlösung + 0,1 ccm Kaninchenserum). Wenige Minuten nach dem Auffangen des Blutes ist der größte Teil der Erythrocyten zusammengeballt und zu Boden gesunken. Die überstehende Flüssigkeit wird abgesaugt und etwa 20 Minuten zentrifugiert. Dadurch werden die Trypanosomen in einer scharf abgegrenzten Schicht von den noch vorhandenen, aber agglutinierten Blutkörperchen getrennt und darauf von diesen losgelöst, nachdem das überstehende Serum abgegossen ist. Die Trypanosomen werden nun nochmals mit Kochsalzlösung gewaschen und dann in flachen Schalen im Luftstrom bei Zimmertemperatur getrocknet. Die Trockensubstanz wird zerrieben und stellt jetzt ein Pulver dar, das aus reiner Trypanosomensubstanz besteht. Dieses Pulver verwenden sie zur Immunisierung. Es wird zu diesem Zweck zunächst in Kochsalzlösung, dem sie ein kleines Quantum Toluol zufügen, aufgeschwemmt und etwa 1 Stunde geschüttelt; dann wird das Toluol durch Verdampfen im Luftstrom entfernt und die Flüssigkeit wieder auf das gewünschte Volumen ergänzt; in dieser Form wird das Vaccin schließlich den zu immunisierenden Tieren injiziert. Die Desinfizierung des Vaccins mit Toluol ist bei Mäusen und Ratten unbedingt erforderlich, da hierduch die Uebertragung von Bakterien aus dem trypanosomenspendenden Organismus und sekundäre Infektionen ausgeschlossen werden. Geht man in der beschriebenen Weise vor, so darf man darauf rechnen, daß während der Behandlung nur geringe Verluste an Tieren eintreten: Mäuse, Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen vertragen die wiederholte Injektion größerer Mengen ohne Schädigung; nur bei Kaninchen, denen Braun & Teichmann zum Zweck der Immunserumgewinnung sehr große Mengen von Vaccin einverleibt haben, wurden nach wiederholter intravenöser Injektion der Kochsalzextrakte anaphylaktische Erscheinungen beobachtet, die aber bei intraperitonealer Einverleibung derselben Mengen ausblieben. Irgendein Toxin konnten die Autoren weder im Nagana- noch im Dourine-Vaccin auffinden. Das von ihnen hergestellte Vaccin ist konservierbar und gestattet eine genaue Dosierung.

Für Mäuse ist die zweckmäßigste Dosierung: in 4-tägigen Abständen 5mal 0,02 des Impfpulvers, intraperitoneale Infektion 7 Tage

nach der letzten Impfung. 98 Proz. dauernd geschützt. Für Ratten: 5 × 0,04 g; Meerschweinchen 4 × 0,04 g; Kaninchen 3 × 0,05 g Die Dauer der Immunität beträgt bei 78 Proz. der Mäuse mehr als 5 Wochen, kann aber bis 5 Monate und länger anhalten.

Die Immunität ist nicht exakt artspezifisch: Teichmann und Braun konnten mit Nagana-Vaccin auch gegen Dourine und Mal de Caderas immunisieren, nicht aber gegen Tryp. gambiense und congolense.

Durch Einspritzung des Vaccins ließen sich bei Kaninchen auch Immunsera erzielen, die in Dosen von 0,5 und selbst 0,1 ccm Mäuse gegen die 24 Stunden später vorgenommene Infektion schützten.

Das Serum so behandelter Tiere zeigt, im Komplementbindungsversuch mit der Technik von Levaditi geprüft, daß es Antikörper gegen dieses Trypanosomen-Antigen enthält; die Reaktion greift von Dourine auf Nagana über, ist also nicht artspezifisch.

Schilling gewinnt das Antigen, indem er die Trypanosomen durch eine sehr verdünnte Lösung von Brechweinstein (1:400—700) abtötet. Durch dieses Verfahren sind die Trypanosomen nach 2—3 Stunden sicher abgetötet, ohne daß ihre Eigenschaften als Antigen leiden. Die Trypanosomen werden durch Zentrifugieren von der Brechweinsteinlösung getrennt und den Tieren in die Bauchhöhle eingespritzt. Schon eine einmalige Injektion vermag bei einem Prozentsatz der behandelten Ratten und Mäuse gegen die 6—10 Tage später vorgenommene Impfung mit vollvirulentem Material zu schützen. Neuerdings hat Schilling 2 Pferde mit dem Brechweinstein-Antigen 5 bzw. 7mal teils subkutan, teils intraperitoneal vorbehandelt. Bei nachfolgender Infektion mit virulentem Nagana-Material sind beide Tiere mehr als 4 Wochen trypanosomenfrei geblieben. Auch mit dieser Methode lassen sich im Serum der so behandelten Tiere Schutzstoffe nachweisen, sowohl durch den Komplementbindungsversuch (Technik nach Levaditi, wie auch unter Anwendung des Tart.-stib.-Antigens) wie durch den Tierversuch: Spritzt man Mäusen zuerst 0,01—0,05 Serum eines vorbehandelten Tieres und wenige Minuten später eine kleine Menge trypanosomenhaltigen Blutes ein, so geht entweder die Infektion gar nicht an, oder doch mit wesentlicher Verspätung. In diesem Falle treten nicht selten Trypanosomen für 1—2 Tage auf, um dann auf längere Zeit zu verschwinden, schließlich aber doch in fast allen Fällen wiederzukehren und den Tod der Tiere herbeizuführen. Nur ganz ausnahmsweise kommt es vor, daß eine Maus nach vorübergehendem positiven Blutbefund dauernd frei bleibt. Immerhin weist dieser Vorgang auf einen energischen Kampf zwischen Serum bzw. dem durch das Serum „gestärkten" Körper und Trypanosomen hin. Doch kann diese Wirkung des Serums nicht in allen Fällen beobachtet werden, sie tritt auch keineswegs in Uebereinstimmung mit der verwendeten Serumdosis ein, so daß also damit eine quantitative Auswertung des Serums und dadurch eine Bestimmung des Immunitätsgrades vorläufig nicht möglich war.

Eine Reihe von Versuchen von Teichmann & Braun beschäftigten sich mit der Frage des Verhaltens der serumfesten Stämme als Antigene. Wenn sie auch nicht unmittelbar hierher gehören, so seien doch die darauf bezüglichen Schlußsätze der vorläufigen Mitteilung von Teichmann & Braun angeführt: Die Antigenität der einzelnen Stämme ist verschieden. Mit serumfesten Stämmen aktiv hoch immuni-

sierte Mäuse sind gegen den serumfesten Stamm immun, nicht aber gegen den Ausgangsstamm. Umgekehrt waren Mäuse, die mit dem Ausgangsstamm hoch immunisiert waren, nur gegen diesen, nicht aber gegen den serumfesten Stamm geschützt. Ein gegen Kaninchen-Immunserum fester Stamm (Dourine) erwies sich auch an Mäusen, die aktiv mit dem Ausgangsstamm mehrfach immunisiert waren, als serumfest (mangelnde Tierspezifizität). Mit gegen Kaninchenimmunserum festen Dourinestämmen läßt sich im Kaninchen ein Immunserum erzeugen, das gegen den serumfesten Stamm, nicht aber gegen den Ausgangsstamm schützt. Kaninchen-Immunserum (Dourine), das mit Dourine und Nagana Komplementbindung gibt, reagiert mit dem serumfesten und dem Ausgangsstamm in gleicher Stärke. Die Wirksamkeit im Reagenzglasversuche war also prinzipiell verschieden von der Wirkung derselben Sera im Tierversuche.

Nachtrag.

Das Toxin der Sarcosporidien.

Der erste, welcher die giftige Wirkung von Extrakten aus Sarcosporidiencysten (Sarcocystis tenella des Schafes) nachwies, war L. Pfeiffer. Er beschreibt die lokalen Reizerscheinungen, welche sich an die Injektion einer Emulsion des Cysteninhalts in die Trachea und in die Muskulatur anschließen (hämorrhagische Entzündung mit Zerstörung der Muskulatur) und setzt diese letzteren Veränderungen in Parallele mit der Zerfaserung und Auflösung der Muskelzellen, wie sie in der Umgebung der jüngsten Cysten sich finden. Er scheint also daran gedacht zu haben, daß diese Cysten ein Toxin in die Umgebung absondern, das mit den in seinen Extrakten enthaltenen Giften identisch sei.

Werden die Sarcosporidien mechanisch zertrümmert, ausgelaugt und filtriert, so entsteht eine milchige Flüssigkeit, die, unter die Haut von Kaninchen gespritzt, Temperatursturz und in wenigen Stunden Tod unter Diarrhöe, Kollaps und Krämpfe erzeugt. Ein stark verdünnter Glyzerinextrakt rief nur Temperaturerhöhung, aber keine anderen Krankheitserscheinungen hervor*).

Die Sarcosporidiencysten wirken in erster Linie mechanisch, sie verdrängen die Muskelfibrille und ihre Umgebung. Wenn aber ein Schlauch platzt und der Inhalt in die Umgebung sich ergießt, so tritt, „wahrscheinlich infolge toxischer Eigenschaften des Inhaltes, eine veritable Muskelentzündung (Myositis sarcosporidica)“ ein. „Die betreffenden Fleischpartien sind dann bedeutend aufgeschwollen (namentlich an der Zunge auffällig, verblaßt, graugelblich, brüchig oder auch verhärtet, als schwielige, knotige Stellen mit grünlichgelben nekrotischen Flecken durchsetzt, auffallend“ (Kitt). Also auch die

*) Teichmann & Braun haben den von Huntemüller erhobenen Einwand, daß es sich bei ihrem „Sarcosporidiotoxin“ vielleicht um Bakterientoxine gehandelt habe, dadurch entkräftet, daß sie die Sterilität von 7 unter 8 Sarcosporidiencysten nachwiesen. Wenn auch die einfache Prüfung auf Anaërobe „in hoher Schicht“ noch nicht endgültig beweisend ist, so ist es dadurch doch notwendig geworden, jetzt nachträglich auf die früheren Arbeiten über diese Frage einzugehen.

pathologisch-anatomische Untersuchung weist auf ein in den Cysten enthaltenes Gift hin. Laveran & Mesnil haben gezeigt, daß auch bei Einverleibung intakter Cysten, wenn auch verspätet, Giftwirkung eintritt.

Laveran & Mesnil, Rievel & Behrens und Teichmann & Braun stellten fest, daß das „Sarcocystin" sich in Glyzerin extrahieren und lange konservieren läßt. Das „Sarcocystin" scheint neben den Sporozoiten im Cysteninhalt zu liegen, da auch Cysten, die nur eröffnet, aber nicht zerrieben worden waren, die gleichen Reaktionen ergaben. Aus getrocknetem Cysteninhalt läßt es sich mit Kochsalzlösung vollständig extrahieren (Teichmann & Braun). Durch Trocknen wird das Gift nicht zerstört. 0,16—0,2 mg dieses Pulvers, in Kochsalzlösung aufgeschwemmt, ruft bei subkutaner oder intraperitonealer Injektion nach 2—3 Stunden Beschleunigung der Atmung, Diarrhöe, Temperatursturz (bis 32⁰), Kollaps und Tod, manchmal unter Krämpfen, hervor (5—10 Stunden). Geringere Dosen erzeugen an der Injektionsstelle Oedem, Fieber, und die Tiere gehen erst nach mehreren (bis 20) Tagen an Kachexie ohne charakteristischen Obduktionsbefund ein. Nur Kaninchen sind so hoch empfindlich; ein Schaf reagierte selbst auf wiederholte Einspritzungen nicht (natürlich immun? Parasitenträger?). Das Sarcocystin des Lamas tötet auch Mäuse in 4 Tagen und ruft keinen Durchfall, dagegen deutliche cerebrale Symptome hervor (Rievel & Behrens).

Erwärmen einer wässerigen Aufschwemmung auf 56⁰ zerstört das Sarcocystin rasch; Glyzerinextrakte sind widerstandsfähiger.

Rievel & Behrens suchten die chemische Natur des Toxins aus den Sarcosporidienschläuchen eines Lamas näher zu bestimmen: es ist mit Alkohol fällbar und stellt einen Eiweißkörper mit schwachsauren Eigenschaften dar; aber es wird durch Erwärmen, durch Neutralsalze und durch Essigsäure-Ferrocyankalium nicht gefällt, gibt nicht die Biuretreaktion, war dialysierbar und hielt sich auch in wässeriger Lösung sehr lange. Bindungsversuche mit Muskel- und Gehirnextrakt ergaben keine spezifische Affinität dieser Substanzen zum Sarcocystin (Laveran & Mesnil, mit Sarcocystis tenella), dagegen konnten Rievel & Behrens, die mit dem Sarcocystin des Lamas arbeiteten, mit Gehirnemulsion eines durch das Toxin getöteten Kaninchens ein zweites Kaninchen akut töten; sie nehmen also eine spezifische Bindung mit der Substanz des Gehirns an.

Rievel & Behrens versuchten ein Kaninchen zu immunisieren durch Einspritzung von Toxin in steigender Konzentration; bei der 6. Injektion (2 Tage Zwischenraum) vertrug es bereits mehr als das 10-fache der anfangs untertödlichen Dosis.

Teichmann hat zuerst allein, dann mit Braun namentlich die Immunitätsverhältnisse genauer untersucht. Er verwendete den Extrakt aus einem Teil getrockneten Sarcosporidiencysteninhalts mit 99 Teilen physiologischer Kochsalzlösung. Eine Dosis von 1:10000 (auf das Körpergewicht des Kaninchens berechnet?) tötete sicher innerhalb weniger Stunden; individuelle Resistenzunterschiede kommen vor. Vom Darmkanal aus wirkt das Gift nicht.

In dem Serum spontan infizierter Schafe läßt sich durch den Mischungsversuch kein Antitoxin nachweisen. Kaninchen lassen sich unschwer immunisieren, wenn man mit 1:100000 beginnt, in 8-tägigen Zwischenräumen 1:100000, 1:10000, 1:5000, 1:2500, 1:1000,

1:500, 1:250 und 1:100 steigt, aber jede Dosis einmal wiederholt. Nach Erreichung der Immunität gegen die 10-fache Giftdosis vermag das Serum, in Mengen von 0,01—0,05 ccm mit dem Gift gemischt, Kaninchen gegen die 10-fache Giftdosis zu schützen. Auch im Tierkörper vermag solches Serum ein Tier, das gleichzeitig mit Gift und Serum geimpft wird, zu schützen. Die Erythrocyten adsorbieren nichts von dem Gift (Erschöpfungsversuch).

Auch durch den Komplementbindungsversuch läßt sich im Immunserum ein Antikörper nachweisen, der mit der Giftlösung sich durch Komplement bindet.

Neben dem Sarcocystin ist in der Giftlösung eine Substanz vorhanden, welche die Erythrocyten des Kaninchens nicht, die des Menschen, Hammels, Meerschweinchens und Pferdes aber sehr stark zusammenballt. —

Das Sarcocystin ist das einzige bisher scharf charakterisierte, hochwirksame Protozoentoxin. Die leichte Beschaffung des Materiales in beliebigen Mengen und die bequeme Konservierbarkeit regen zu weiteren Versuchen an. In dieser Hinsicht ist interessant, was Pfeiffer in diesem Zusammenhange schon 1891 schrieb: „Immunität auf Jahre hinaus, ausgehend von jahrelang im Körper zurückgehaltenen Keimen, Erlöschen der Immunität mit dem Verlust dieser Keime usw. würden naheliegende Hypothesen sein.“

Literatur.

Aragão de Beaurepaire, Serotherapie und Schutzimpfung bei der Hühnerspirochätose. Memorias Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 3, p. 3, **1911**.

[1] Braun & Teichmann, Ueber Trypanosomen-Immunisierung. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 3, S. 107.

[2] — — Spezifität der Immunitätsreaktionen bei verschiedenen Tryp.-Arten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1912**, Heft 8, S. 266.

Coca, The separation of protozoan species by means of immunity reactions. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 12, Heft 2, S. 127, **1912**.

Ehrlich, Röhl & Gulbranson, Serumfeste Trypanosomenstämme. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, 296.

Kolle, Verhandlungen des Deutschen Kolonialkongresses, **1902**.

Kudicke, Beiträge zur Biologie der Trypanosomen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 61, Heft 1 und 2, S. 113, **1912**.

Landsteiner, Müller & Poetzel, Ueber Komplementbindungsreaktionen mit dem Serum von Dourinetieren. Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 46 und 50.

Laveran, Expériences d'immunité croisée avec T. brucei, T. brucei var. Werbitzkii et T. rhodesiense. Bull. d. l. soc. d. path. exot., T. 5, Nr. 2, p. 101.

Laveran & Petit, Trypanotoxines. Bull. soc. path. exot., 11. I. **1911**.

[1] Levaditi & Mutermilch, La méthode de Bordet et Gengau appliquée à l'étude des trypanosomiases. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, 702, **1909**.

[2] — — Diagnostic des trypanosomiases par le phénomène de l'attachement. Compt. rend. soc. Biol., T. 66, 635, **1910**.

Levaditi, La spirillose des embryons de poulet. Ann. Inst. Pasteur, T. 20, 924, **1906**.

Levaditi & Roché, Les opsonines et le mécanisme de la crise dans le tick-fever. Compt. rend. soc. Biol., T. 62, 619 et 815, **1907**.

Levaditi & Stanesco, Immunisation des spirilles par action des anticorps „in vitro“. Bull. soc. path. exot., T. 3, 353, **1910**.

Massaglia. Causes des crises trypanolytiques. Compt. rend. acad. scienc., T. 145, 687, **1907**.

Mesnil & Brimont, Propriétés protectrices du sérum des animaux trypanosomiés. Ann. Inst. Pasteur, T. 23, 128, **1909**.

Mesnil & Leger, Documents relatifs au surra des caprins et à leur immunité. Bull. de la soc. de path. exot., **1912**, Nr. 1, p. 31.
Mesnil & Lebœuf, Essais d'infection de singes par les tryp. plus ou moins sensibles à leurs sérums. Compt. rend. soc. Biol., 29. März **1912**, p. 505—507.
Neumann, Zur Kenntnis der Immunität bei experimenteller Trypanosomeninfektion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 69, 109, **1911**.
Roudsky, Sur l'immunité croisée entre le Tryp. lewisi et le Tryp. duttoni renforcé. Compt. rend. soc. Biol., **1912**, Nr. 14, p. 609—611.
[1] Schilling, Versuche zur Immunisierung gegen Tsetsekrankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **1905**, S. 149—160.
[2] — Ueber Immunisierung gegen Protozoenkrankheiten. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforsch. (Kraus & Levaditi), Bd. 1, 1005 bis 1018, **1908**.
[3] — Ein neues Immunisierungsverfahren gegen Trypanosomenkrankheiten. Dtsche. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 1, S. 13.
[4] — Immunität bei Protozoeninfektionen. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 54, Beiheft S. 2.

VII.

Morphologie und Systematik der Amöben.

Von

Prof. Dr. phil. **Max Hartmann**

(Berlin).

Mit 64 Figuren im Text.

Ordnung: **Amoebina** Ehrenberg.

Die Ordnung der Amöben umfaßt Protozoen, die während des ganzen vegetativen Lebens stark wechselnde Gestalt aufweisen und sich durch sogenannte Pseudopodien bewegen. Diese Eigentümlichkeiten sind bedingt durch das Fehlen innerer Skelettelemente und die nackte Oberfläche. Eine Differenzierung in Ekto- und Entoplasma sowie kontraktile Vakuolen sind nicht bei allen Formen vorhanden. Kerne, meist echte Karyosomenkerne, finden sich in der Ein- oder Mehrzahl. Die Fortpflanzung geschieht durch Zwei- oder Mehrteilung. Von Befruchtungsvorgängen ist sowohl Hologamie als auch Merogamie und Autogamie nachgewiesen.

Durch das Fehlen jeder spezifischen inneren Organisation des Protoplasmaleibes sind die Amöben gegenüber anderen Protistengruppen nur negativ charakterisiert. Diese negativen Charaktere (nackte Oberfläche etc.) genügen natürlich nicht, um ohne weiteres einen Organismus, der sich unter diesen Charakteren darbietet, als eine Amöbe zu bezeichnen. Wissen wir doch, daß Jugend- und Fortpflanzungsstadien anderer Protozoen im Amöbenstadium auftreten, sowie daß auch ausgewachsene Protisten durch Verlust einzelner Organellen, wie z. B. von Geißeln, unter Umständen als Amöben erscheinen, während es sich in Wirklichkeit um Flagellaten handelt. Man muß bei diesem Mangel an positiven Charakteren von vielen der bisher bekannten Amöben gewärtig sein, daß sie sich eines Tages als Organismen von höherer Organisation entpuppen. Nach Scherffel und Pascher sind die Chrysamöben nur die geißellosen Formen chromatophorenführender Flagellaten (Chrysomonadinen) und solche geißellose Stadien (Amöboidformen) sind auch für andere Flagellaten neuerdings beschrieben (z. B. für Spongomonas uvella von Hartmann & Chagas). Daher kann eine Form nur dann als echte Amöbe gelten, wenn wir den ganzen Lebenskreislauf kennen.

Die Konsistenz des Plasmas ist bei den einzelnen Formen sehr mannigfaltig; es gibt dünn- und zähflüssige Formen, solche mit und ohne Differenzierung in Ekto- und Entoplasma etc. Die darauf sich gründenden Formen der Pseudopodien, sowie die Verhältnisse von Ekto- und Entoplasma geben mit wertvolle Kriterien ab bei der Unterscheidung der einzelnen Arten. Da jedoch andererseits die Konsistenz des Protoplasmas, wie die Art der Bewegung in ziemlich weitgehendem Maße durch äußere Bedingungen modifiziert werden können, so sind zur Charakterisierung dieser Verhältnisse stets das Medium und die Lebenszustände, Ernährung etc. der Zelle mit zu berücksichtigen.

Die meisten Amöben besitzen einen einzigen Kern, einige wenige (Amoeba diploidea und binucleata) stets zwei, andere Formen mehrere. Die Kerne gehören alle dem Typus der Karyosomkerne an oder lassen sich leicht von demselben ableiten. Bei den kleineren und mittelgroßen Arten ist in der Regel ein stark entwickeltes Karyosom und wenig Außenchromatin vorhanden, mit Zunahme der Körpergröße herrscht die Tendenz, das Karyosom zyklich abzubauen, womit die starke Ausbildung eines Außenkernes Hand in Hand geht (Fig. 1).



Fig. 1. Kerne von verschiedenen Amöben, den Abbau des Karyosoms zeigend. a Vahlkampfia withmorei, b Entamoeba tetragena, c Entamoeba blattae.

Alle diese Kerne teilen sich durch eine vereinfachte oder typische Mitose, die sich stets vollkommen am Kerne abspielt. Dabei lassen sich stets intranukleäre Teilungszentren, meist in Form von Centriolen oder sogenannten Nukleocentrosomen (Karyosome = herangewachsene Centriole, bei der Teilung vielfach als Polkappen bezeichnet) nachweisen (VAHLKAMPF, HARTMANN, NÄGLER, CHATTON, MERCIER). Selbst die neueren Autoren, die sich gegen die Centrenlehre ausgesprochen haben, wie ALEXEIEFF (1912) und GLÄSER (1912), haben intranukleäre Teilungsapparate beschrieben. Falls sich die Angaben von CALKINS über die Vermehrung der Amoeba proteus bestätigen, scheinen bei den ganz großen Formen auch polyenergide Kerne vorzukommen.

Die Bewegung sowie die Nahrungsaufnahme der Amöben geschieht ausschließlich durch Pseudopodienbildung, die schon in dem Ueberblick über den Stamm der Protozoen von DOFLEIN & KOEHLER eingehend geschildert worden ist (siehe auch S. 620 bei Ent. tetragena)

Die Vermehrung der Amöben erfolgt bei den einkernigen Formen durch einfache Zweiteilung. Dieselbe kann entweder der Kernteilung direkt folgen, ja sogar noch vor vollendeter Kernteilung

beginnen (Fig. 2), oder aber sie folgt erst, nachdem in der Zelle bereits zwei Kerne im Ruhezustande sich wiederum finden. Diese gewisse

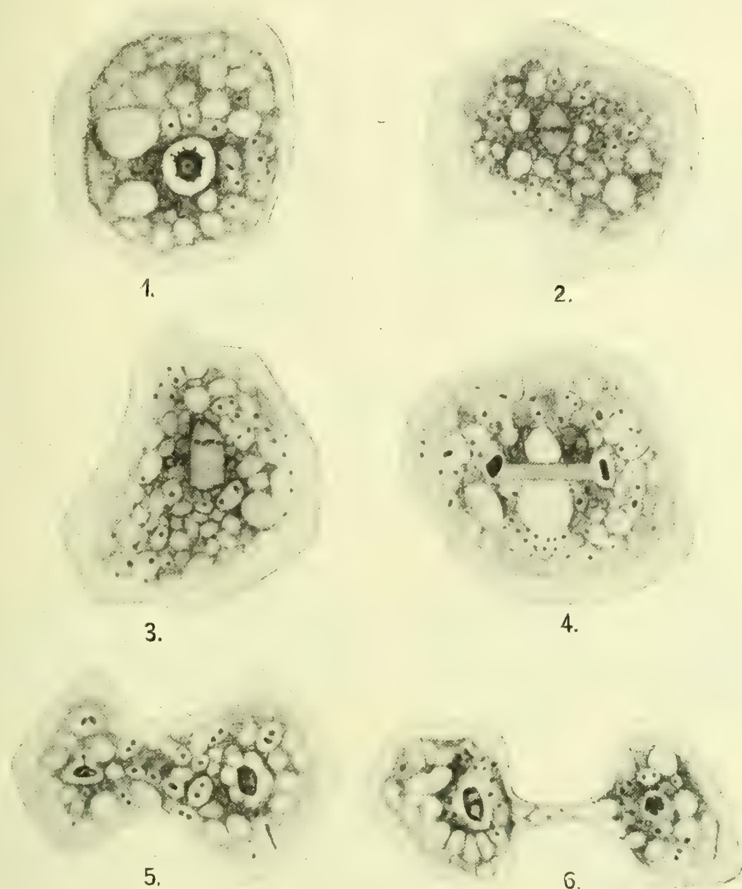


Fig. 2. 1—6 Kern- und Plasmateilung von Amoeba hyalina DANGEARD. Nach HARTMANN und CHAGAS.

Unabhängigkeit von Kern- und Zellteilung kann weiterhin bei manchen Arten zu mehrkernigen Formen führen, die sich erst später mit einemmale in so viel Teile aufteilen, als Kerne gebildet waren, multiple Fortpflanzung (Fig. 3). Man kann sogar experimentell (höhere Temperatur) Formen mit typischer Zweiteilung zu einer multiplen Vermehrung überführen. Die Vermehrungsvorgänge spielen sich entweder an der vollkommen nackten vegetativen Amöbe ab oder

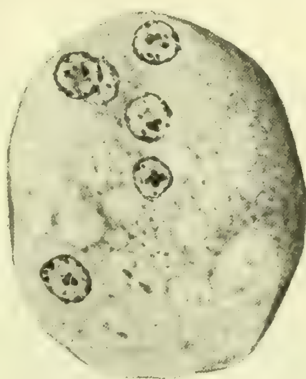


Fig. 3. Multiple Teilung (Schizogonie) von Entamoeba coli. Vergr. ca. 1950. Nach HARTMANN und WITHMORE.

aber auch in Cysten. Bei multiplen Teilungen zeigen die jungen Formen sowohl im Plasma wie im Kern häufig andere Charaktere als die erwachsenen; die Kerne sind hier meist primitivere Karyosomkerne (Beisp. Entamoeba blattae).

Befruchtungsvorgänge sind bisher nur für ganz wenige Arten von Amöben mit Sicherheit erwiesen. Der erste, der einen Befruchtungsvorgang bei Amöben beschrieben hatte, war Schaudinn, der für die harmlose Darmamöbe des Menschen, die Entamoeba coli, eine sehr merkwürdige Autogamie angegeben hatte, die später für die E. muris von Wenyon (1907), in etwas abweichender Form von Hartmann (1908) für E. tetragena bestätigt wurde. Wie wir im speziellen Teile sehen werden, ist die Deutung der komplizierten Vorgänge in der Cyste der Entamöben als Autogamie später von Hartmann aufgegeben worden; sie ist nicht bewiesen, scheint vielmehr nach den neueren Untersuchungen des Referenten unwahrscheinlich. Dagegen ist für eine freilebende limaxartige Form, die Amoeba (Vahlkampfia) albida, von Nägler (1909) ein autogamer Befruchtungsvorgang sichergestellt. Der Vorgang spielt sich innerhalb einer Cyste ab. Der in der Einzahl vorhandene Karyosomkern teilt sich, und zwar in der Regel in einen kleineren und größeren Kern (Fig. 4 b). Der größere rückt im weiteren Verlauf an die Oberfläche und löst sich allmählich auf (Fig. 4 c—f); er ist ein somatischer

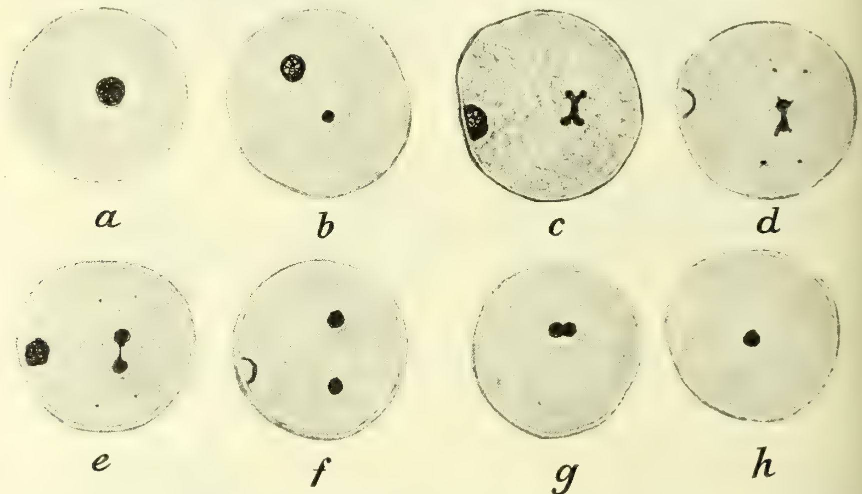


Fig. 4. Autogamie von Amoeba (Vahlkampfia) albida. a frisch encystierte Amöbe, b Cyste mit somatischem (groß) und generativem (klein) Kern, c, d, e Bildung der 2 Gameten- und 4 Reduktionskerne, f reife Gametenkerne und deren Kopulation (g, h). Vergr. ca. 2600. Nach Nägler.

Kern, entsprechend dem Macronucleus der Infusorien. Der andere nimmt eine merkwürdige Tetradenform an (c, d). Hierbei vollzieht sich die Teilung in die zwei Geschlechtskerne, sowie gleichzeitig die Abschnürung je zweier kleiner Reduktionskerne (Fig. 4 d und e). Beide Vorgänge sind so zusammengeschoben, daß die zeitliche Aufeinanderfolge sich schwer feststellen läßt. Die 4 Reduktionskerne werden allmählich resorbiert, während die beiden Gametenkerne miteinander zu einem Synkaryon verschmelzen.

Eine sehr primitive Befruchtung, eine Hologamie, haben HARTMANN & NÄGLER (1907) bei der interessanten zweikernigen Amoeba diploidea beschrieben. Im vegetativen Zustande vermehrt sich diese Form durch Zweiteilung, wobei sich die aneinander gelagerten Kerne stets gleichzeitig parallel teilen, so daß jedes Tochterindividuum von jedem der Kerne einen Abkömmling erhält (Fig. 5). Die beiden Kerne

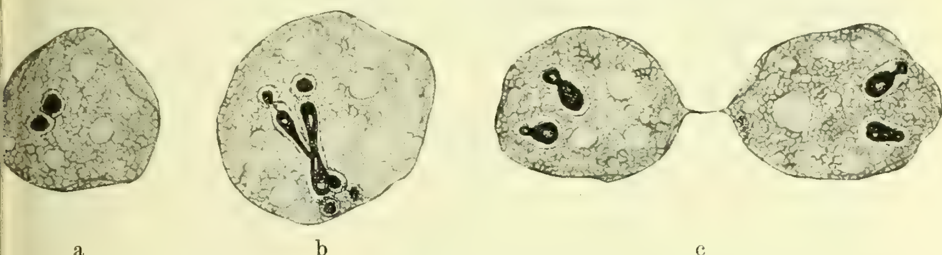


Fig. 5. Teilung von Amoeba diploidea HARTMANN & NÄGLER. a vegetative Form, b Spätstadium der Kernteilung, c Kernteilung. Vergr. ca. 1250. Nach HARTMANN & NÄGLER aus DOFLEIN.

sind, wie die folgende Befruchtung lehrt, die unverschmolzen gebliebenen Gametenkerne von der vorausgegangenen Befruchtung. Die Befruchtung geht in der Weise vor sich, daß sich zwei zweikernige Individuen gemeinsam encystieren (Fig. 6a). Nun verschmelzen in jedem der Kopulanten zunächst die beiden Kerne (Fig. 6b); erst jetzt, zu Beginn einer neuen Befruchtung, findet also die Karyogamie des vorausgegangenen Geschlechtsaktes statt. Hierauf folgen an jedem der verschmolzenen Kerne zwei Reifungsteilungen unter gleichzeitigem

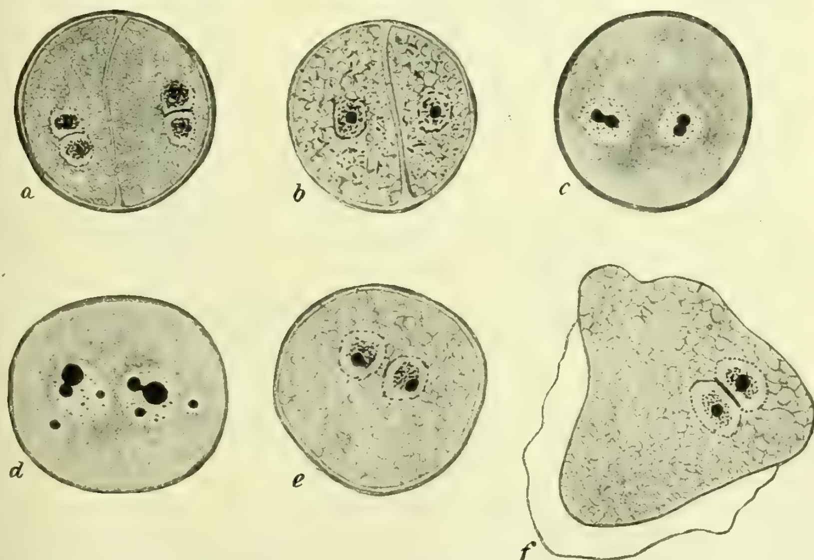


Fig. 6. Befruchtung von Amoeba diploidea HARTM. & NÄGLER. a Cyste mit 2 Amöben (Kopulanten), b Caryogamie in beiden Kopulanten, c Cyste nach der Plasmaverschmelzung der Kopulanten mit 1. Reduktionsteilung der Synkarien, d 2. Reduktionsteilung, e Annäherung der Gametenkerne, f Ausschlüpfen einer Amöbe aus der Kopulationscyste. Vergr. ca. 2600. Nach HARTMANN & NÄGLER.

Verschmelzen der beiden Plasmaleiber der encystierten Kopulanten (Fig. 6c, d). Die nun reduzierten Kerne rücken aufeinander zu und legen sich aneinander; die Cyste enthält nun einen Plasmaleib mit zwei Kernen, aus dem dann wiederum nach Platzen der Cyste die vegetative Amöbe schlüpft (Fig. 6e, f).

Für die *Entamoeba blattae* hat neuerdings Mercier (1910) einen Befruchtungsvorgang beobachtet, dem eine Bildung kleiner Fortpflanzungskörper (Gameten) vorausgeht, eine sogenannte *Merogamie*. Die Amöbe encystiert sich, nachdem der erst in der Einzahl vorhandene

Fig. 7. Schema des Entwickelungszyklus von *Entamoeba blattae* Bütschli. Nach Mercier.

Kern sich fortgesetzt durch Zweiteilung vermehrt hat. Diese Kernvermehrung geht auch noch innerhalb der Cyste weiter (Gamogonie, siehe Fig. 7). Nach einer Neuinfektion platzen die Cysten und es schlüpfen so viele kleine Amöben aus, als vorher Kerne gebildet waren. Diese kleinen Amöben sind *Gameten*, die paarweise kopulieren und hierauf wieder zu großen erwachsenen Formen heranwachsen (siehe Fig. 7). Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese Art der geschlechtlichen Ver-

mehrung für alle Entamöben zutrifft (siehe bei Entamoeba coli var. williamsi S. 639). Ein ganz entsprechender Vorgang wurde neuerdings auch für eine frei lebende Amöbe, Amoeba minuta, von Popoff beschrieben.

Bis in die neueste Zeit hat man wenigstens die einkernigen Amöben alle in die eine Gattung Amoeba eingereiht, nachdem die früheren Versuche, auf Grund der verschiedenartigen Pseudopodien diese Gruppe in einzelne Gattungen aufzuteilen, sich als verfehlt erwiesen hatten. Erst seit durch die cytologischen und entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen von Schaudinn und seinen Nachfolgern ein reicheres morphologisches Tatsachenmaterial zutage gefördert war, konnte man daran denken, mit mehr Aussicht auf Erfolg, die amöbenartigen Organismen in Gruppen von natürlicher Verwandtschaft aufzuteilen. Möglich ist ein derartiges Unternehmen, streng genommen, nur bei der vollkommenen Kenntnis des gesamten Entwickelungskreises der einzelnen Arten, ein Ziel, das leider erst für ganz spärliche Formen erreicht ist. So lange nicht von einem amöbenartigen Organismus wenigstens größere Teile der Entwickelung sowie die Cytologie der Kernteilung aufgedeckt ist, kann nicht einmal seine Zugehörigkeit zur Ordnung der Amöben mit Sicherheit behauptet werden, da es sich oft nur um amöboide Zustände anderer Protisten, speziell von Flagellaten handelt. In all den Fällen, in denen in Amöbenkulturen z. B. Flagellatenstadien unter bestimmten äußeren Bedingungen auftreten, wie dies neuerdings von Wasielewski u. Hirschfeld sowie Withmore gezeigt haben, müssen unserer Meinung nach diese Organismen, selbst wenn sie in der Regel sich uns als Amöben darbieten, zu den Flagellaten gezählt werden. Denn die Flagellatenorganisation ist unbedingt die kompliziertere und höhere. Die vorliegenden Beobachtungen von Wasielewski u. Hirschfeld, Withmore, sowie vor allem unveröffentlichte Befunde von Nägler zeigen, daß diese Flagellatenzustände für die einzelnen Species ganz charakteristisch sind, viel markanter als die Unterscheidungsmerkmale im Amöbenzustand. Sie können daher nicht als Anpassungszustände an flüssiges Medium etc. erklärt werden, es handelt sich vielmehr um genotypisch festgelegte ererbte Eigenschaften. Alle diese amöbenartigen Organismen sind daher aus der Gruppe der echten Amöben auszuschalten und bei den Flagellaten unterzubringen.

Dies betrifft auch die Paramoeba eilhardi von Schaudinn. Hier finden sich nach der Darstellung von Schaudinn (1896) Flagellatenzustände mit Chromatophoren, also typische Flagellaten pflanzlicher Natur und somit muß diese Gattung, falls diese Zusammengehörigkeit von Flagellaten und Amöben richtig ist, bei den Cryptomonadinen untergebracht werden. Die Paramoeba hominis, die Craig (1906 und 1910) beschrieben hat, hat jedoch mit der Schaudinnschen Gattung sicher nichts zu tun. Soweit man nach den schlechten Abbildungen und der Darstellung von Craig sich ein Urteil bilden kann, gehören die amöbenartigen Stadien wohl zur Entamoeba coli, die flagellatenartigen dagegen zu Trichomonaden.

Von den echten Amöben stellt man in neuerer Zeit im Anschluß an Schaudinn sämtliche parasitischen Formen in eine besondere Gattung, die Gattung Entamoeba. Die Vertreter dieser Gattung werden uns in folgendem vor allem beschäftigen. Von den freilebenden Amöben haben die großen Formen, für die der Typus der ursprüng-

lichen Gattung Amoeba zunächst reserviert bleiben muß, für die Zwecke dieses Handbuches kein Interesse. Dagegen ist eine andere Gruppe von freilebenden Amöben für uns von Wichtigkeit, da sie vielfach aus menschlichen und tierischen Faeces gezüchtet wurden und häufig zu Verwechselungen mit echten parasitären Formen geführt haben. Es sind die sogenannten Limaxamöben, für die neuerdings Chatton und Alexeieff besondere Gattungen abgegrenzt haben.

Gattung: **Vahlkampfia** Chatton 1912.

Syn. Naegleria Alexeieff 1912.

Diese Gattung umfaßt meist kleine Amöben von 5—30 μ Größe, die durch ihre Pseudopodien, mehr jedoch durch ihren Kernbau, Kernteilung und Cystenbildung gut charakterisiert sind. Sie besitzen, wie die meisten Amöben, wenigstens bei der Bewegung eine Differenzierung in ein grobwabiges Entoplasma und ein homogenes Ektoplasma. Als charakteristisch für sie gilt die Art ihrer Bewegung mittels eines einzigen Pseudopodiums nach einer Richtung. Da jedoch die Bewegungen überhaupt nichts absolut Konstantes darstellen, kann darauf kein Gattungscharakter gegründet werden. Eine oder mehrere kontraktile Vakuolen im Entoplasma sind stets vorhanden. Typisch für die Gattung ist der Kern, der sich als echter Karyosomkern darstellt mit großem Karyosom und meist schwach entwickeltem Außenkern. Im Karyosom ist oft auch im Ruhezustand ein Centriol zu sehen. Die Kernteilung ist eine Promitose mit starken chromatischen Polkappen und einer körnchenartigen Aequatorialplatte, die vom Außenkern gebildet wird (s. Fig. 8). Bei derselben Art (Einzellenkultur Withmore 1911) können auch typische Mitosen nur mit Centriolen an den Polen vorkommen, was wohl von dem physiologischem Zustande des Karyosoms vor der Teilung abhängt.

Die Vermehrung geschieht durch Zweiteilung, selten kommen auch mehrkernige Individuen vor. Sämtliche Arten encystieren sich leicht und bilden einkernige, seltener zweikernige Ruhecysten mit doppelter Membran, deren Bau und Aussehen für die einzelnen Arten meist sehr charakteristisch ist.

Von dieser Gattung gibt es eine große Anzahl von Arten, die überall weit verbreitet sind. Sie wachsen leicht auf künstlichen Nährböden zusammen mit lebenden Bakterien und sind häufig aus menschlichen und tierischen Faeces, ja sogar aus Leberabszeßeiter gezüchtet worden. In der Regel handelt es sich wohl um Süßwasserformen, deren Cysten mit der Nahrung in den Darm eines Wirbeltieres gelangt sind. Da jedoch Hartmann eine Form in der Kloake der Eidechsen, Chatton 1911 eine andere ectoparasitisch auf der Haut von Fischen (V. mucicola), ferner Chatton und Lalung-Bonnaire auch in frisch entleerten menschlichen Faeces derartige Formen lebend beobachtet haben, so muß man wohl annehmen, daß Vertreter dieser Gattung auch ein halbparasitisches oder parasitisches Dasein führen können. Von den echten parasitären Formen, den Angehörigen der Gattung Entamoeba, unterscheiden sie sich jedoch durch ihre Kern- und Cystenverhältnisse ohne weiteres, und die vielfache Identifizierung derartig gezüchteter Amöben mit Entamoeba coli und histolytica resp. sonstigen Entamöben (Muscrave & Clegg, Lesage, Walker, Noc etc.) war nur möglich auf Grund ungenügender Berücksichtigung der Cytologie und Entwickelung.

Hier seien nur einige Arten als Beispiele angeführt.

Vahlkampfia lacertae Hartmann.

Die Form lebt in der Kloake von Eidechsen, wahrscheinlich auch frei, und läßt sich leicht auf Agar züchten. Sie ist ca. 10 μ groß und zeigt im Leben eine deutliche Differenzierung in ein stark lichtbrechendes Ektoplasma und ein grobwabiges Entoplasma (Fig. 8a). Im Entoplasma finden sich 1—3 kontraktile Vakuolen, von denen eine meist größer ist und manchmal allein auftritt.

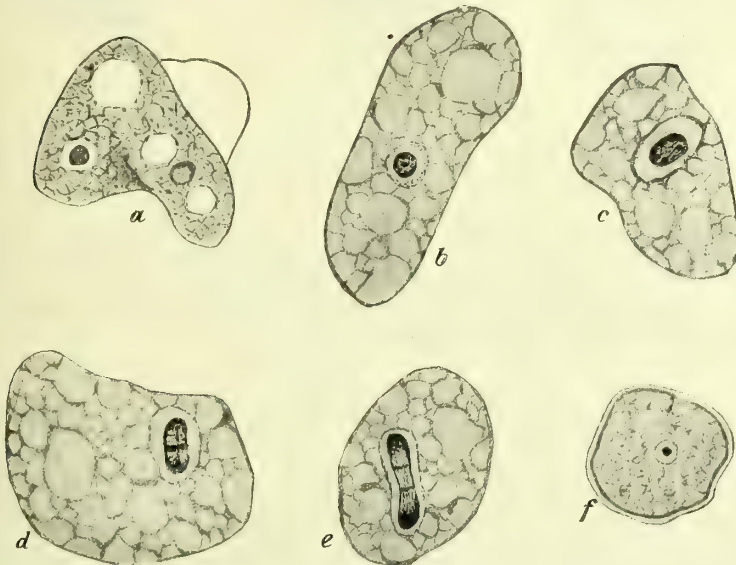


Fig. 8. Vahlkampfia lacertae Hartmann. a vegetative Form nach dem Leben, b desgleichen fixiert und gefärbt, c—e 3 Stadien der Kernteilung, f Cyste. Verg. 2600. Nach Nägler (1909).

Der Kern zeigt die bei der Schilderung der Gattung angegebenen Charaktere und eine Promitose, bei der deutliche Centriole in den Polkappen beobachtet werden können (Fig. 8b—c).

Nach 24—48 Stunden encystieren sich sämtliche Individuen auf der Agarplatte und geben die beschriebenen einkernigen Ruhecysten (Fig. 8f.)

Vahlkampfia withmorei n. sp.

Diese Form wurde von Withmore (1911) unter dem Namen Amöba limax subspec. M. I beschrieben. Da wir im Anschluß an Chatton die A. limax als eine besondere Gattung mit mehreren Arten betrachten, so muß sie einen Speciesnamen erhalten, wofür ich den Namen withmorei vorschlage. Wir wählen diese Form hier als Beispiel, weil sie in Manila sowohl aus Leitungswasser als auch einmal aus dem Eiter eines Leberabszesses und 13mal aus Stühlen von Dysenteriefällen kultiviert wurde.

Sie ist größer wie die V. lacertae, nämlich 10—18 μ und zeigt in der Ruhe keine Differenzierung in Ekto- und Entoplasma. Der Kern ist wie bei allen Vahlkampfien ein Karyosomkern, doch ist ein

Centriol nur zu Beginn der Teilung zu beobachten. Die Mitosefigur ist viel breiter (tonnenförmiger) als bei der vorigen Art und läßt im Gegensatz zu ihr keine Centrodesmose mehr erkennen (Fig. 9).



Fig. 9. Vahlkampfia withmorei n. sp. a vegetative Form, b Kernteilung, c Cyste. Vergr. ca. 1950. Nach Withmore (1911).

Die Bildung der Cysten beginnt erst nach 5 Tagen, sie sind anfangs rund und werden innerhalb 4 Tagen eckig. Der Kern führt während dieser Zeit eine heteropole Kernteilung durch, wovon der kleinere Abkömmling resorbiert oder eventuell ausgestoßen wird (Fig. 9). Die Bedeutung dieser Kernteilung ist unbekannt.

Gattung: **Entamoeba** Leidy em. Schaudinn.

Syn. Loeschia Chatton, syn. Proctamoeba Alexeieff.

In die Gattung Entamoeba stellen wir sämtliche bekannten echten parasitären Formen. Soweit sich aus den bisherigen Beobachtungen ein Schluß ziehen läßt — viele Arten sind nur ganz oberflächlich bekannt — scheint es, daß die Berechtigung dieser Gattung nicht nur in Gründen der Zweckmäßigkeit liegt, sondern daß es sich in der Tat um eine ziemlich einheitliche systematische Gruppe handelt. Denn ein Vergleich der großen Entamoeba blattae aus der Küchenschabe mit den menschlichen Entamöben, der nach manchen Forschern neuerdings gegen eine nähere verwandtschaftliche Beziehung dieser verschiedenen Amöben sprechen sollte, scheint nach der neuesten Wendung, die das Studium der Entwickelung der menschlichen Entamöben genommen hat, direkt zugunsten einer derartigen Beziehung zu sprechen. Daher sehen wir hier von einer Aufteilung der Gattung Entamoeba, wie sie Chatton & Lalung-Bonnaire (1912) sowie unabhängig davon Alexeieff (1912) vorgeschlagen haben, ab. Die Gattung Entamoeba ist von Leidy für die große Amöbe aus der Küchenschabe, deren Cytologie und Entwickelung neuerdings durch v. Janicki und Mercier aufgedeckt worden ist, aufgestellt worden. Die Entwickelung dieser Amöbe erscheint mir besonders durch die Untersuchungen von Mercier gegenwärtig als die am genauesten erforschte. Wenn auch der Kern der erwachsenen vegetativen Formen sich von denen der übrigen kleineren Entamöben auf den ersten Blick wesentlich zu unterscheiden scheint, so lassen sich doch die Beobachtungen von Schaudinn, Hartmann etc. über die Cytologie und Entwickelung der übrigen Entamöben mit diesen Beobachtungen sehr gut in Einklang bringen, wie wir bei der Besprechung der einzelnen Formen sehen werden. Die Aufstellung besonderer Gattungen für die übrigen Entamöben, wie Loeschia

(Chatton) [syn. Proctamoeba (Alexeieff)] oder gar eine noch weitere Aufteilung in Gattungen, wie Viereckia (Chatton) für E. tetragena, Poneramoaba (Lühe, 1908) für E. histolytica ist mindestens verfrüht.

Die Gattung Entamoeba umfaßt Amöben von 20—100 μ Größe. Eine Differenzierung in Ekto- und Entoplasma ist während der Ruhe nicht bei allen vorhanden, die Bewegung geschieht in der Regel durch lappige Pseudopodien (Bruchsackpseudopodien). Kontraktile Vakuolen fehlen. Die vegetativen Formen enthalten in der Regel einen Kern. Bei manchen Arten (Entamoeba coli) können auch vielkernige Formen und im Anschluß daran eine multiple Teilung (Schizogonie) auftreten. Aeußerst charakteristisch gegenüber der Gattung Valkampfia ist der Bau des Kernes. Er hat meist eine deutliche doppelt konturierte Kernmembran und enthält ein kleines Karyosom und einen sehr stark entwickelten Außenkern. An dem Karyosom spielen sich zyklische Umsätze ab, die auf den ganzen Kern übergreifen. Diese zyklischen Umsätze können bei einzelnen größeren Formen — Entamoeba testudinis und blattae — zu einer vollständigen Auflösung des Karyosoms führen, so daß scheinbar ein anderer Kerntyp entsteht. Doch ist bei diesen Amöben ontogenetisch die Ableitung von dem typischen Entamöbakern nachweislich (s. S. 648). Die Verbreitung von Wirt zu Wirt geschieht durch Dauercysten, die alle mehrkernig sind. Mit der Kernvermehrung hängt vermutlich eine geschlechtliche Vermehrung zusammen; wie nämlich für die Entamoeba blattae nachgewiesen, treten nach der Neuinfektion aus den vielkernigen Cysten, entsprechend der Zahl der vorhanden gewesenen Kerne, kleine Amöben (Gameten) heraus, die paarweise miteinander copulieren. Die von Schaudinn, Wenyon und dem Referenten früher angenommene Autogamie bei den menschlichen Entamöben ist nicht sicher erwiesen und scheint unwahrscheinlich. In der folgenden Beschreibung sind sämtliche sicheren Arten der Gattung Entamoeba aufgeführt, soweit sie dem Referenten bekannt geworden sind*).

Entamoeba tetragena Viereck.

Syn. Entamoeba africana Hartmann.
„ nipponica Koidzumi pro parte.
„ histolytica Schaudinn pro parte.
„ tropicalis Lesage pro parte.

Die meisten, vielleicht alle Fälle von Amöbendysenterie werden durch diese Amöbe hervorgerufen. Ihre Cysten sind zuerst von Viereck (1907) beschrieben worden, der ihr auch den Namen gab. Die vegetativen Formen hat jedoch Viereck nicht von der harmlosen Darmamöbe, der Entamoeba coli, unterscheiden können. Fast gleich-

---

*) Die vielen zweifelhaften Amöben, speziell von Menschen, die in der Literatur beschrieben sind, sind hier nicht mitbehandelt. Es handelt sich wohl meistens nur um veränderte Körperzellen (Endothelien, Epithelien, Leukocyten), so bei der Amoeba miurai Ijima, A. pulmonalis Artault, A. parasitica Lendenfeld. In anderen Fällen wieder liegen wohl Verwechslungen mit anderen Protisten vor, so glaube ich die Entamoeba undulans Castellani (1904) mit Sicherheit als geißellose Trichomonas ansprechen zu dürfen, desgl. die Flagellatenstadien von Paramoeba hominis Craig. Ueber die Amoeba meleagridis Smith s. S. 644 Anm.

zeitig beschrieb Hartmann (Anm. p. 312 bei Hartmann und Prowazek 1907) die vegetativen Formen genauer und hielt sie zunächst für eine neue Art, Entamoeba africana. Später (1908) konnte er sich durch Auffinden der Cysten überzeugen, daß sie mit der Art Viereck identisch ist, und er beschrieb die Entwickelung der Amöben in den Hauptzügen. Die Form war auch schon Schaudinn bekannt (s. Huber 1909) und auch Huber (1909) hatte sie in einem Falle in Berlin beobachtet. Die Angaben von Hartmann wurden später von Werner (1908), Withmore (1911), Walker (1912) bestätigt. Weitere Untersuchungen von Hartmann (1911, 1912) haben nun zu dem Resultat geführt, daß es sich auch in den meisten Fällen von Schaudinn nicht um Entamoeba histolytica, sondern um E. tetragena handelt. Ferner konnte er nachweisen, daß bei einem Teil der Formen, die Koidzumi (1909) als Entomoeba nipponica beschrieben hat, nur die Degenerationsformen dieser Amöben vorliegen. Auch in den Fällen, die Jürgens (1907) sowie Doflein (1909) vorgelegen haben, handelt es sich nicht um Entamoeba histolytica, sondern tetragena, wie er sich durch eigene Untersuchungen überzeugen konnte. Dasselbe gilt wohl auch für die Fälle von Noc (1909) aus Saigon sowie die von Ruge. Withmore (1911) hat in sämtlichen Fällen von Manila und Saigon, die er untersucht hatte, E. tetragena nachweisen können, auch in denen, deren Amöben großenteils die sog. Histolytica-Charaktere aufweisen. Neuerdings hat Herr Dr. Ornstein Präparate von einer Reihe von Fällen aus ElTor mitgebracht, in welchen ebenfalls Amöben mit Histolytica-Charakteren gefunden wurden, die sich aber bei genauerem Studium als Degenerationsformen von E. tetragena erwiesen. Die noch unveröffentlichten Beobachtungen von Herrn Dr. Ornstein sprechen in hohem Grade für die Identität von E. tetragena und histolytica, wie sie Hartmann (1911 u. 1912) schon vermutete. Auch Chatton (1912) spricht sich neuerdings für die Identität der beiden Formen aus. Wenn hier trotzdem die Dysenterieamöben noch als 2 gesonderte Arten behandelt werden, so geschieht dies nur auf Grund der Präparate eines Falles von Schaudinn (s. Hartmann 1909) sowie des von ihm angeführten Infektionsversuches. Wenn sich für diesen Fall ebenfalls die Identität mit E. tetragena nachweisen läßt, was ich für sehr wahrscheinlich halte, dann müßte der Name E. tetragena nach den Nomenklaturregeln eliminiert werden. Ich würde jedoch in diesem Falle, der Anregung Dofleins (1911) folgend, den alten Namen Entamoeba dysenteriae Councilman et Lafleur 1893 vorschlagen, obwohl diese Autoren keine erkennbare morphologische Charakteristik der Amöbe gegeben haben. Man könnte dann von Tetragena-Form als forma typica und einer Histolytica-Form als forma degenerativa reden.

1. Vegetative Formen.

Größe. Die Größe der Entamoeba tetragena variiert innerhalb weiter Grenzen. In frischen Fällen, bei denen nur vegetative Formen vorhanden sind, findet man meist große Individuen von ca. 25—40 μ. Vor der Cystenbildung werden die Formen in der Regel bedeutend kleiner und gehen meist unter 20 μ herunter. Das gleiche findet man häufig bei künstlichen Infektionen von Katzen.

Die kleinsten Individuen, die von mir beobachtet wurden, waren 5—10 μ. Da die Größe auch bei den beiden anderen menschlichen Darmamöben stark wechselt, so ist es nicht möglich, Größenunterschiede bei der Unterscheidung der Arten mit heranzuziehen.

Plasma und Bewegung. Das Aussehen dieser Amöbe stimmt ganz mit der Schilderung überein, die Jürgens (1902) und Schaudinn (1903) für Entamoeba histolytica so treffend gegeben haben. Da diesen Forschern, wie oben ausgeführt, offenbar ebenfalls in der Hauptsache Entamoeba tetragena und nicht E. histolytica vorgelegen hat, ist das nicht weiter verwunderlich. Wie seit Schaudinn bekannt, ist der Hauptunterschied gegenüber der harmlosen Entamoeba coli der, daß sie auch in der Ruhe ein scharf gesondertes, in der Regel stark lichtbrechendes homogenes Ektoplasma aufweist. Das Entoplasma ist stets ganz mit Körnern, Vakuolen, Nahrungsresten durchsetzt und weniger lichtbrechend, wodurch es sich scharf gegen das Ektoplasma abgrenzt (s. Fig. 10 und 11). Das Ektoplasma macht, wie schon Jürgens sowie Schaudinn hervorgehoben haben, einen glasischen Eindruck; es ist zähflüssig und erscheint homogen. Diesem verhältnismäßig festen Ektoplasma schreibt Schaudinn die Möglichkeit des Eindringens der Amöbe in das Darmepithel zu und führt hierauf ihre pathogene Wirkung zurück.

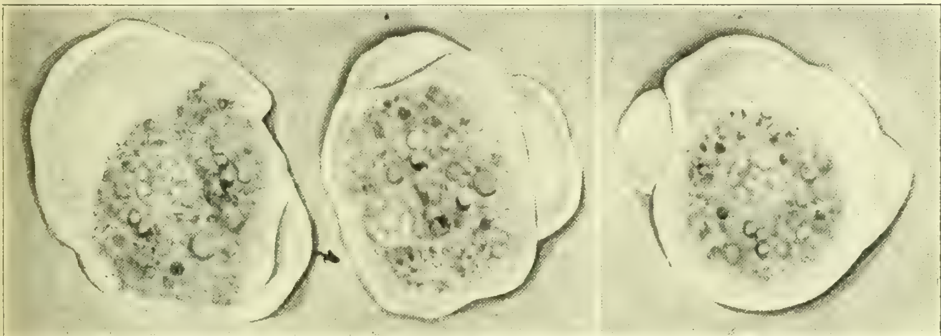


Fig. 10. Entamoeba tetragena Viereck. Individuum in 3 aufeinanderfolgenden Stadien der Bewegung nach dem Leben. Vergr. ca. 1300. Nach Hartmann.

Wenn auch bei normalen vegetativen Individuen die deutliche Sonderung von Ekto- und Entoplasma als feststehender Charakter gelten kann, so kann man doch, offenbar hervorgerufen durch Veränderung des Mediums, an manchen Tagen auch eine große Anzahl gutlebender Amöben ohne diese Sonderung beobachten (Fig. 12). Hartmann vermutet, daß dies auf bestimmte Ernährungsweise oder nach Verabreichung von Heilmitteln eintritt. Dieselbe Beobachtung kann man auch bei künstlich infizierten Katzen an Amöben machen. Das Studium der Amöben bei den Katzen zeigt sehr viele Degenerationsformen, und gerade bei diesen tritt auch wiederum häufig der Verlust der Sonderung der beiden Plasmaschichten ein. Bei derartigen ektoplasmalosen Amöben hat Hartmann jedoch gelegentlich deutliche Bewegung, und zwar nach Art der Limaxamöben beobachtet (Fig. 12).

Man kann sich daher auf die Sonderung in Ekto- und Entoplasma bei einer Amöbe für eine richtige Diagnose nicht allein verlassen, sondern muß auch noch die Kernverhältnisse, Fortpflanzung usw. berücksichtigen.



Fig. 11.



Fig. 12.

Fig. 11. Entamoeba tetragena Viereck nach dem Leben mit vielen Erythrocyten. Vergr. ca. 1300. Nach Hartmann.

Fig. 12. Entamoeba tetragena Viereck. Individuum ohne Ectoplasma nach dem Leben (Katze). Vergr. ca. 1300. Nach Hartmann.

Die Bewegungen der vegetativen Individuen sind in der Regel äußerst charakteristisch. Sie geschehen nämlich durch sogenannte Bruchsackpseudopodien. Dies vollzieht sich in der Weise, daß bei einer Amöbe, deren Entoplasma in reger Strömung begriffen ist, die Oberflächenhaut an einer kleinen Stelle plötzlich durchreißt und das darunterliegende Ektoplasma eventuell mit einem Strome von Entoplasma bruchsackartig hervorquillt und sich über die Haptogenmembran der ursprünglichen Oberfläche ausbreitet. Man kann dann eine Zeitlang 2 Oberflächenmembranen übereinander sehen (siehe Fig. 10a—c), da die ursprüngliche Haptogenschicht nur allmählich eingeschmolzen wird. Ja, in dem Falle, daß das Bruchsackpseudopodium auch Entoplasma mit sich führt, kann man Entoplasma über der alten Schicht Ektoplasma sehen. Das vorgestürzte Entoplasma wird dann nachträglich in Ektoplasma umgewandelt und umgekehrt das darunterliegende Ektoplasma in Entoplasma.

Diese Art Pseudopodienbildung kann gleichzeitig an mehreren Stellen stattfinden, oder aber es wird ein Pseudopodium gebildet und der Vorgang wiederholt sich hierauf an einer benachbarten oder auch ganz entfernten Stelle der Oberfläche. Außer der Bewegung durch Bruchsackpseudopodien kommen auch andere amöboide Bewegungsformen vor, allerdings seltener. Am häufigsten ist noch dabei ein gleichmäßiges Dahinfließen der ganzen Amöbe mittels eines einzigen Pseudopodiums nach einer Richtung, wie es von den Limaxamöben bekannt ist. Diese letztere Bewegungsart findet man, wie oben erwähnt, gelegentlich auch bei ektoplasmalosen Amöben (Fig. 12).

Das Entoplasma enthält als Nahrung hauptsächlich rote Blutkörperchen, äußerst selten im Gegensatz zu Entamoeba coli Bak-

terien. In der Regel sind mehrere (2—6) Blutkörperchen und deren Reste in einer Amöbe (Fig. 10, 13), gelegentlich trifft man aber auch Amöben, deren Entoplasma geradezu vollgepfropft ist (Fig. 11).

Im fiixerten Präparat erscheint die Differenzierung im Ekto- und Entoplasma in der Regel verschwunden; nur nach Fixierung mit Osmiumgemischen ist sie meist erhalten. Im gefärbten Präparat weist das Plasma meist eine sehr deutliche Wabenstruktur auf.

Kern. Falls die Amöben nicht sehr viel Blutkörperchen oder sonstige Nahrungsreste im Entoplasma enthalten, kann man schon deutlich am lebenden Objekt den Kern erkennen. Er stellt sich als ein prall kugeliges Bläschen dar, das durch eine derbe, deutlich doppelt konturierte Kernmembran scharf von dem Protoplasma abgegrenzt ist (Fig. 10). Man kann dabei schon am lebenden Okjekt mit aller Deutlichkeit die feineren Strukturen des Kernes erkennen. Bei den weitaus meisten Individuen findet sich ein kleines Karyosom in der Mitte, das von einer hellen strukturlosen Zone umgeben ist. Zwischen der Zone und der Kernmembran befindet sich ein wabiges Lininwerk, in dem chromatische Körner eingebettet sind. Im Leben weist das Karyosom und das Chromatin eine leicht rötliche Färbung auf.

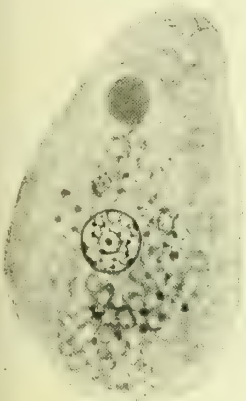
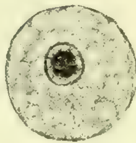
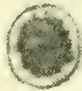


Fig. 13.



a



b

Fig. 14.

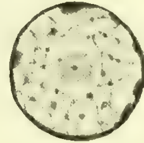


Fig. 16.

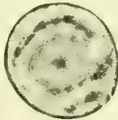


Fig. 15.

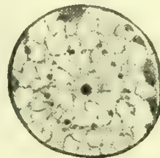


Fig. 17.

Fig. 13—17. Entamoeba tetragena Viereck. Vegetative Formen nach fixiertem und gefärbtem Präparat. Fig. 13 gewöhnliche vegetative Form, Fig. 14a sehr kleines Individuum, Fig. 14b dessen Kern, stärker vergrößert, Fig. 15—17 Kerne von vegetativen Formen, zyklische Veränderungen am Karyosom zeigend. Vergr. Fig. 13 u. 14a ca. 1300, Fig. 14b, 15—17 ca. 2600. Nach Hartmann.

Die helle Zone um das Karyosom ist als der Ausdruck von zyklischen Veränderungen aufzufassen, die sich an dem Karysom abspielen und über den ganzen Kern erstrecken.

Dieser Kernbau kann als der charakteristische normaler vegetativer Formen von 20—40 μ Größe gelten. Man findet aber auch gelegentlich kleinere Formen (speziell bei Katzeninfektionen), die dann geradezu einen Karyosomkern ohne Außenkern aufweisen (Fig. 14a u. b). Die ganze chromatische Masse ist in einem großen Karysom angeordnet, in dessen Zentrum ein Korn wahrzunehmen ist, das nach seinem Verhalten bei der Kernteilung als Centriol zu deuten ist. Die Außenkernzone besteht aus einer einzigen Wabenreihe.

Die Figuren 15—17 illustrieren nun klar, wie allseitig die peripheren chromatischen Körner des Karyosoms sich von demselben ablösen und in die Kernsaftzone übertreten. Gleichzeitig wächst aber im Innern das Centriol durch Verdichtung zu einem neuen Karyosom heran, und so entsteht schließlich durch diesen zentrifugalen zyklischen Abbau des ursprünglichen Karyosoms und durch das infolge zentripetalen Zuflusses bedingte Anwachsen des Centriols zu einem neuen Karyosom der typische Kern der erwachsenen Amöbe. Auch hier kann man in dem neuen Karyosom meist ein zentrales Korn, das Centriol, beobachten.

Aber auch dieser Kern verharrt nicht dauernd bei dieser Struktur. Vielmehr wiederholen sich auch an ihm wiederum dieselben zyklischen Vorgänge, wobei man manchmal drei Karyosomgrenzen ineinandergeschaltet findet (Fig. 17).

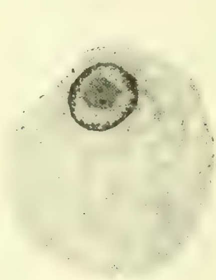


Fig. 18.



Fig. 19.

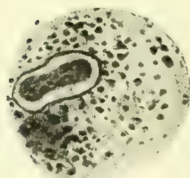


Fig. 20.

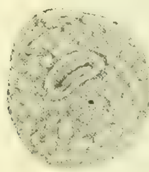


Fig. 21.

Fig. 18—21. Entamoeba tetragena Viereck. Fig. 18 Beginn der Kernteilung (Centriolteilung), Fig. 29 Amöbe mit 2 Kernen, Fig. 20 Chromidialtier mit Kern in Mitose, Fig. 21 desgl. nach dem Leben. Nach Hartmann.

Die zyklischen Veränderungen sind bei der Entamoeba tetragena morphologisch so außerordentlich deutlich ausgesprochen, wie es mir sonst von keiner anderen Amöbe bekannt ist, obwohl sie auch sonst vorkommen. Gegenüber Werner (1911) kann daher diese Ausbildung der zyklischen Veränderungen doch zur Differentialdiagnose gegenüber Entamoeba histolytica und coli herangezogen werden, und es lassen sich nach den Erfahrungen von Hartmann & Withmore bei genügender Uebung auf Grund dieser Kernverhältnisse die vegetativen Stadien der harmlosen und pathogenen Amöbe mit großer Sicherheit voneinander unterscheiden.

Fortpflanzung. Bei der Entamoeba tetragena wurden bisher nur Zweiteilungen beobachtet. Die sich dabei abspielende Kernteilung konnte bei großen erwachsenen Individuen nicht genauer

verfolgt werden. Hier sah HARTMANN nur den Beginn derselben, der sich dadurch anzeigt, daß sich das im Karyosom befindliche Centriol hantelförmig teilt (Fig. 18). Außerdem kamen bei erwachsenen Formen von Teilungsstadien nur große Amöben mit zwei schon vollkommen getrennten Kernen zur Beobachtung (Fig. 19).

Bei den kleinen Amöben, die in der Regel vor der Encystierung auftreten, findet man häufiger Kernteilungsstadien und zweikernige Amöben. Es hängt das offenbar mit raschen Teilungen zusammen, die vor der Encystierung vor sich gehen, worauf wir noch zurückkommen. Vielfach handelt es sich dabei um sogenannte Chromidialtiere. Hier wurden auch mitotische resp. promitotische Kernteilungen beobachtet. Der in Mitose befindliche Kern ist stark in die Länge gestreckt und zeigt eine etwa bohnenförmige Gestalt. Die Kernmembran ist deutlich erhalten, in dem Außenkern finden sich nur ganz geringe Spuren von Chromatin. Im Innern liegt eine fast zylindrische (wurstförmige), ebenfalls gebogene Spindel, an der sich in einer plastinartigen Grundmasse in Längsreihen angeordnete chromatische Körner finden. An den Polen dieser Spindel sieht man Centriole, die durch einen etwas leicht gebogenen Faden miteinander in Verbindung stehen. Diese Centrodesmose ist in manchen Fällen durch die darum sich befindlichen Reihen von Chromatinkörnern schwer sichtbar (Fig. 20). Am lebenden Objekt tritt sie deutlicher zutage (Fig. 21).

Eine mehrfache Kernteilung mit darauf folgender Schizogonie wie bei der *Entamoeba coli* konnte bei *Entamoeba tetragena* nicht festgestellt werden. Dagegen wurden häufig Kernbilder beobachtet, wobei sich das Chromatin in Form von wenigen größeren Brocken an der Kernmembran angesammelt hatte, wie das SCHAUDINN bei *E. coli* für die Stadien einer multiplen Kernteilung angegeben hatte. Derartige Bilder haben jedoch nichts mit einer multiplen Kernteilung zu tun, sondern sind entweder einfach der Ausdruck von zyklischen Vorgängen oder aber, wie wir noch sehen werden, Zeichen von Degeneration.

2. Degenerationsformen.

In den meisten frischen Fällen von Amöbendysenterie findet man in den Entleerungen der Kranken die oben beschriebenen normalen vegetativen Individuen der *Entamoeba tetragena*. Doch kann man bei fortgesetzter längerer Untersuchung eines und desselben Falles die Beobachtung machen, daß gelegentlich auch eine größere oder geringere Zahl von Individuen mit abweichenden Protoplasma- und Kernverhältnissen auftritt. Auf die abweichenden Protoplasmaverhältnisse und Bewegungsvorgänge wurde oben schon hingewiesen S. 620). Bei ihnen sind in der Regel die Kerne nicht verändert, so daß auf Grund der Kernverhältnisse doch eine richtige Diagnose gestellt werden kann. Dagegen findet man in den inneren Organen, also in den Darmgeschwüren und in der Leber, ferner bei den Amöben aus den Stuhlentleerungen von künstlich infizierten Katzen, sowie bei Amöben aus menschlichem Stuhl vor der Encystierung oder nach Behandlung, sehr häufig Amöben mit abweichenden Kernverhältnissen, die zu den verschiedensten Irrtümern führen können und geführt haben. Daher ist es notwendig, auf diese Verhältnisse etwas näher einzugehen.

Bezüglich der Formen aus dem Katzendarm sei zunächst bemerkt, daß dieselben nicht als Normalindividuen angesprochen werden können. Wie nämlich aus den Infektionsversuchen von VIERECK, WERNER und HARTMANN hervorgeht, können die Katzen nicht als normale Wirte der Entamoeba tetragena gelten; denn nach 2, höchstens 3 Passagen gehen sie zugrunde. Die Amöben befinden sich hier nicht in ihrem normalen Medium und degenerieren. Alle cytologisch-entwickelungsgeschichtlichen Studien an Dysenterieamöben bei künstlich infizierten Katzen sind daher mit größter Vorsicht aufzunehmen. Die Amöben weisen dabei sehr vielfach die Kern-



Fig. 22.

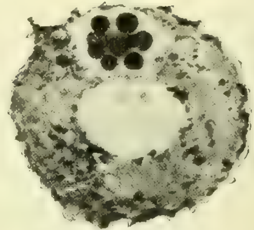


Fig. 24.

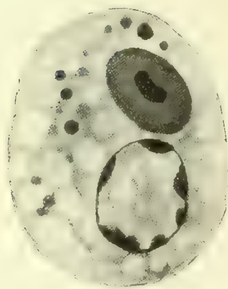


Fig. 23.



Fig. 25.

Fig. 22—25. Degenerationsformen von Entamoeba tetragena. ZEISS Imm. 2 mm, Ok. 12. Vergr. ca. 1950. Fig. 22 nach HARTMANN, Fig. 23—25 nach unpublizierten Zeichnungen von Dr. ORNSTEIN.

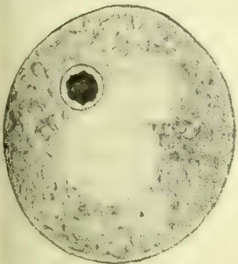
charaktere auf, wie sie SCHAUDINN für die Kerne seiner Entamoeba histolytica beschrieben hat. Es scheint ziemlich sicher, daß alle von WERNER als Entamoeba histolytica beschriebenen Amöben nur in dieser Weise zu deuten sind. Aehnliche Kernbilder findet man auch häufig bei Amöben aus Schnitten durch Darmgeschwüre und Leberabszesse.

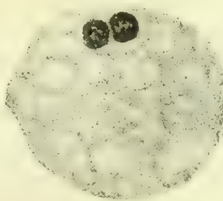
Die meisten Degenerationsformen fand ich außer bei Katzen bei den Amöben aus menschlichem Stuhl, die kurz vor der Encystierung standen. Diese Formen sind in der Regel kleiner als die normalen. Es kommt dies offenbar daher, daß sich die Amöben

auf diesem Stadium sehr rasch teilen. Damit stimmt gut überein, daß ich gerade in solchen Fällen die meisten Teilungsstadien gefunden habe. Gleichzeitig setzen bei diesen Formen vielfach Chromidienbildungen ein. Herr Dr. Ornstein (unediert) traf bei der Untersuchung menschlicher Dysenteriefälle aus El Tor, die behandelt waren, fast nur Degenerationsformen. Hierbei beobachtete er im Leben die von Schaudinn für Entamoeba histolytica beschriebenen und für Vermehrung und Cystenbildung gehaltenen Knospungsvorgänge. Die gefärbten Präparate zeigten jedoch deutlich, daß es sich hier nur um Degenerationsformen von Entamoeba tetragena handelt, wie sie Hartmann beschrieben hat, und daß die Knospen vielfach überhaupt kein Chromatin enthalten (Fig. 25). Diese Beobachtungen machen, wie schon eingangs erwähnt, das Vorkommen einer besonderen Art Entamoeba histolytica äußerst zweifelhaft.

Unter den vielen Degenerationsformen kann man zwei Haupttypen unterscheiden. Bei dem einen bläht sich der Kern enorm auf und das Chromatin sammelt sich in Form von einzelnen größeren Brocken an der Kernmembran an, während das Karyosom vollkommen verschwinden kann. Schließlich zerfällt der Kern in die einzelnen Chromatinbrocken (Fig. 22—25). Derartige Kernbilder stimmen dann mit den Abbildungen und der Beschreibung überein, die Koidzumi für die Schizogonie seiner sogenannten Entamoeba nipponica gegeben hat. In solchen Fällen, bei denen Koidzumi seine angeblich neue Amöbe bei Amöbendysenterie gefunden hat, handelt es sich offenbar nur um derartige Degenerationsformen der Entamoeba tetragena.

Bei dem zweiten Typus von Degenerationsformen ist umgekehrt der Außenkern sowie die Kernmembran ganz oder fast ganz verschwunden und nur noch ein beträchtlich großes Karyosom vorhanden (Fig. 26). Auch hierbei kann man, wenn auch selten, Uebergangsformen zu den normalen Kernen finden. Diese Amöben mit scheinbar fast kompaktem Kern (Karyosom) hat Koidzumi bei seiner Entamoeba nipponica als die eigentlichen vegetativen Formen, die aus einer Schizogonie hervorgehen sollen, beschrieben. Auch hier hat er sich, soweit es sich um Dysenteriefälle handelt, durch derartige Degenerationsformen täuschen lassen.


Fig. 26.


Fig. 27.

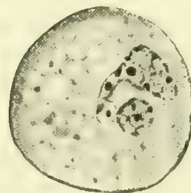

Fig. 28.

Fig. 26—28. Degenerationsformen von Entamoeba tetragena Viereck. Fig. 26 Degenerationsform mit großem Karyosom und aufgelöstem Außenkern, Fig. 27 desgleichen, mit 2 solchen Kernen, eine Kopulation vortäuschend. Fig. 28 Degenerationsform mit 2 Kernen, deren einer eine Partie abschnürt (scheinbare Reduktionsteilung). Vergr. ca. 1950. Nach Hartmann.

Manchmal sieht man auch zwei derartige, scheinbar kompakte Kerne dicht beieinander liegen (Fig. 27), und ich habe früher auf Grund solcher Bilder geglaubt, daß es sich hier um eine autogame Kernkopulation handele. Trotzdem ich inzwischen auch Bilder gefunden habe, die als Reduktionsteilungen gedeutet werden könnten, bin ich doch ganz von dieser Meinung abgekommen. Denn die Aehnlichkeit dieser Formen mit den so mannigfach auftretenden Degenerationsstadien ist zu auffallend, so daß es sich wohl nur um solche handeln kann. Dasselbe gilt von allen Stadien, die man als Reduktionsteilung deuten könnte. In Fig. 27 sehen wir eine Amöbe, die sich gerade encystiert hat; sie weist zwei Kerne auf, von denen der eine ebenfalls einen kleineren Reduktionskern abzuschnüren scheint. Da man derartige Bilder auf zeitlich ganz verschiedenen Stadien findet, so können sie nichts mit einer Reduktionsteilung und Karyogamie zu tun haben.

3. Chromidien und Cystenbildung.

Die Cystenbildung ist ein Vorgang, der bei der Entamoeba tetragena außerordentlich selten eintritt. Selbst in Fällen, die ich wochen-, ja monatelang fast tagtäglich untersucht habe, wurde er nicht beobachtet. Die Frage, weshalb die Entamoeba tetragena nur so außerordentlich selten Cysten bildet, kann vorderhand nicht beantwortet werden.

Die Cystenbildung wird eingeleitet durch ein Kleinerwerden der Amöben und durch gleichzeitiges Auftreten von Chromidien im Plasma. Davon werden fast sämtliche Individuen betroffen, so daß die normalen Amöben zurücktreten und nach einigen Tagen aus den Faeces vollkommen verschwinden. Gleichzeitig nimmt die Zahl der Amöben in den Entleerungen zu, so daß die Annahme nicht unwahrscheinlich ist, daß auch die Amöben aus den Geschwüren herauswandern und gleichfalls zur Encystierung schreiten, so daß mit der Encystierung gleichzeitig eine Art Naturheilung verbunden ist. Ob diese Annahme richtig ist, kann jedoch erst nach Untersuchungen frischer derartiger Fälle festgestellt werden.

Die für diese kleineren, zur Encystierung schreitenden Amöben charakteristischen Chromidien nehmen ihre erste Entstehung aus dem Kern, wie man an geeigneten Präparaten beobachten kann (Fig. 29 u. 30). Es handelt sich somit um echte Chromidien im Sinne Richard Hertwigs, wie auch ihr färberisches und mikrochemisches Verhalten zeigt. Bei den verschiedensten angewandten Kernfarbstoffen (Karmin, Hämatoxylin, Safranin, Methylenblau, Methylgrün) nehmen sie die gleiche Farbe an wie das Chromatin des Kernes. Sie zeigen weder die Färbungen und Reaktionen der metachromatischen Körper (Volutin), noch die von Glykogen, was ja neuerdings für andere sogenannte Chromidien nachgewiesen worden ist. Doch stammen sie nicht nur aus dem Kern, sondern sie nehmen hauptsächlich im Plasma an Größe und Zahl enorm zu. Es handelt sich somit nicht nur um eine Entleerung von überschüssigem vegetativen Kernmaterial, sondern es findet auch direkt eine außerordentliche Vermehrung dieser Substanzen statt, so daß sie in der Regel den eigentlichen Kern um ein Vielfaches an Masse übertreffen (Fig. 30). Die Form der Chromidien unterliegt wie ihre Zahl außerordentlichen Schwankungen. Anfangs sind es meist runde oder lang-

gestreckte, vielfach eckige Körner, manchmal auch größere Brocken und Klumpen. Kurz vor oder während der Encystierung klumpen sie sich meist zu einem einzigen oder einigen wenigen (3—6) kompakten Körpern zusammen, die in der Regel eine lange ovale Form aufweisen (Fig. 31—35). Ich habe sie als Chromidialkörper bezeichnet. Auch sie färben sich in der gleichen Weise und geben die gleichen Reaktionen. Die Bedeutung dieser Chromidien und Chromidialkörper ist nicht vollkommen klar. Wahrscheinlich handelt es sich um einen Reservestoff; denn im weiteren Verlauf der Cystenbildung und der sich anschließenden Cystenruhe werden diese Körper in der Regel ganz oder fast ganz aufgebraucht (s. Fig. 36).

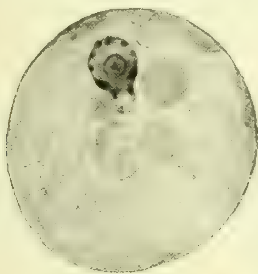


Fig. 29.

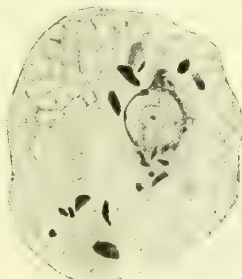


Fig. 30.

Fig. 29 u. 30. Chromidienbildung bei Entamoeba tetragena. Vergr. ca. 1950. Nach HARTMANN.

Von den gewöhnlichen vegetativen Amöben unterscheiden sich die Chromidialtiere noch dadurch, daß bei ihnen wahrscheinlich im Zusammenhange mit der Chromidienbildung die sonst so deutliche Kernmembran undeutlicher wird, sich gewissermaßen verflüssigt. Der Kern kann nun seine normale Kugelgestalt einbüßen und wird vielfach bei den Plasmaströmungen stark verzerrt. Diese Stadien weisen somit eine völlige Uebereinstimmung im Kernbau auf mit den von SCHAUDINN für die Entamoeba histolytica beschriebenen Charakteren. In der Tat hat auch SCHAUDINN, wie ich aus dem Studium seiner Präparate ersehen konnte (es handelte sich hier um Präparate, die er aus Aegypten erhalten hatte, also nicht selbst frisch untersuchen konnte), derartige Formen als Entamoeba histolytica angesprochen.

Die Chromidialtiere mit normalem typischen Kern schreiten nun weiterhin zur Encystierung. Vorher entledigt sich das Protoplasma aller Nahrungsreste usw., so daß außer dem einen Kern nur noch Chromidialkörper vorhanden sind. Die Amöbe kugelt sich dann ab und scheidet erst eine dünne Schleimschicht, darauf eine einfache, dann doppelte feste Membran aus. Der Kern zeigt wieder deutlich seine Membran und die Tetragena-Charaktere. Auch hier kann man öfter Bilder einer zyklischen Umsetzung beobachten (Fig. 31).

Das Protoplasma füllt die Cyste in der Regel vollkommen aus. Eine zentrale Vakuole, wie sie bei Entamoeba coli so häufig zu finden ist, wird hier nur außerordentlich selten beobachtet (Fig. 32).

Die Kernteilung verläuft offenbar ganz ähnlich wie die der vegetativen Amöben. Auch hier finden wir eine intranukleäre Spindel mit Centriolen an den Polen und in Längsreihen angeordneten Chromatinfäden, die sich von Pol zu Pol erstrecken. Ein Unterschied gegenüber der vegetativen Kernteilung scheint darin zu bestehen,

daß innerhalb der Cyste die Spindel außerordentlich lang ausgezogen wird (Fig. 33).

Nach vollendeter Kernteilung findet man häufig in jedem der beiden Kerne die chromatischen Substanzen in zwei Partien von verschiedenem Aussehen nebeneinander getrennt liegen, eine kompakte Partie, die vielleicht dem Karyosom entspricht, und eine lockere, die wohl später zum Außenkern wird (Fig. 34). Die beiden Kerne gehen dann in ein Ruhestadium über, bei dem das Karyosom resp. Centriol in der Regel nicht sehr deutlich ist, da es durch eine zentrale Anhäufung von einzelnen Körnern von meist gleicher Größe verdeckt erscheint. Schließlich teilen sich die beiden Kerne noch einmal, so daß schließlich vierkernige Cysten entstehen (Fig. 35). Die anfangs großen Chromidialkörper sind während dieser Zeit immer kleiner



Fig. 31.

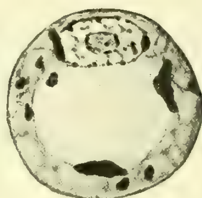


Fig. 32.

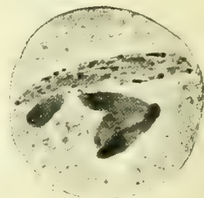


Fig. 33.

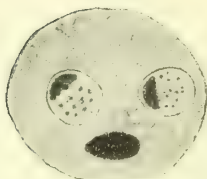


Fig. 34.



Fig. 35.

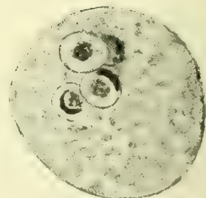


Fig. 36.

Fig. 31—36. Cystenbildung von Entamoeba tetragena Viereck. Fig. 31 einkernige Cyste mit 3 Chromidialkörpern, Fig. 32 einkernige Cyste mit großer Flüssigkeitsvakuole und vielen Chromidialbrocken, Fig. 33 Mitose, Fig. 34 zweikernige Cyste direkt nach der Mitose, Fig. 35 vierkernige Cyste mit Chromidialkörper, Fig. 36 desgleichen ohne Chromidialkörper. Vergr. ca. 1950. Nach Hartmann.

geworden und können schließlich vollkommen resorbiert werden (Fig. 36). Mit den vierkernigen Cysten ist der Abschluß der Entwicklung erreicht. Mehr als vier Kerne wurden niemals beobachtet. Durch die Vierzahl der Kerne, den beträchtlich großen Chromidialkörper, sowie die meist bedeutend geringere Größe lassen sich die Cysten der Entamoeba tetragena ziemlich leicht von denen der Entamoeba coli unterscheiden. Eine Differentialdiagnose ist in dem Falle, daß Cysten vorhanden sind, um so leichter, als sie sich dann meist in außerordentlich großer Zahl finden und oft nur Chromidialtiere, die bei Entamoeba coli fehlen, und Cysten vorhanden sind.

Wie aus dieser Darstellung hervorgeht, konnte ein Befruchtungsvorgang vor oder während der Cystenbildung nicht festgestellt werden. Wo die Befruchtung im Entwicklungskreise dieser Amöbe stattfindet, ist somit noch ungeklärt. Ich vermute, daß beim Platzen der Cysten

im Darm eines frisch infizierten Menschen oder Tieres die aus derselben auskriechenden kleinen Amöben Gameten darstellen, die miteinander kopulieren, wie dies von Mercier für Entamoeba blattae nachgewiesen wurde.

Entamoeba histolytica Schaudinn.

Wie oben (S. 618) erwähnt, ist die Entamoeba histolytica wahrscheinlich identisch mit der Entamoeba tetragena; muß aber vorderhand noch wegen des einen Schaudinnschen Falles als besondere Art bestehen bleiben. Es sind die Dysenterieamöben, die Schaudinn zuerst von Entamoeba coli unterscheiden gelehrt hat. Seine Angaben wurden zwar von Craig und Hartmann bestätigt, doch gelten die oben geäußerten Bedenken.

1. Vegetative Formen.

Größe, Plasma und Bewegung. Ueber die Größe, Plasmabeschaffenheit und Bewegung ist der bei Entamoeba tetragena gegebenen Beschreibung nichts hinzuzufügen, da die Entamoeba histolytica in all diesen Punkten vollkommen mit ihr übereinstimmt.

Kern. Nach Schaudinns Angaben, die ich bestätigen konnte, besitzt der Kern der vegetativen Entamoeba coli und tetragena keine doppelt konturierte achromatische Membran. Er verändert daher, wie man gelegentlich im Leben beobachten kann, oft seine Gestalt und wird von Fremdkörpern, die sich im Plasma befinden, während der Bewegung leicht ganz verzerrt.

Seine Lage ist stets exzentrisch, oft ganz an der Grenze des Ektoplasmas, gegen das er in vielen Stadien als platte Scheibe angepreßt erscheint.



Fig. 37. Entamoeba histolytica. Vegetative Form. Vergr. ca. 1300. Nach Hartmann.

Im gefärbten Präparat tritt diese Formveränderlichkeit gleichfalls deutlich hervor. Auffallend und charakteristisch ist ferner seine große Chromatinarmut; meist ist, wie es Schaudinn beschrieben hat, nur ein kleines Karyosom vorhanden, sowie an der Kerngrenze eine verdichtete feine Lage von chromatischer Substanz. Da, wie wir oben gesehen haben, vor der Cystenbildung die Individuen von Entamoeba tetragena durchgängig sich weitgehend verändern, und dabei auch die hier für Entamoeba histolytica beschriebenen Kernverhältnisse aufweisen können, so wird der zu Beginn der neueren Amöbenforschung so sicher erscheinende Charakter des Kernes für die Diagnose wiederum sehr illusorisch, und es müßte in einem solchen Falle durch weitere Untersuchungen das Auftreten von typischen Tetragena-Formen und -Cysten ausgeschlossen werden, um daraufhin eine derartig charakterisierte Amöbe als Entamoeba histolytica aussprechen zu können. Auf diese Weise konnten ein großer Teil der Schaudinnschen Histolytica-Fälle, sowie auch von mir beobachtete, ferner von Whitmore aus Manila mitgebrachte Fälle, die anfangs für Histolytica gehalten wurden, bei weiterer Untersuchung schließlich doch als Tetragena festgestellt werden. Daher können auch die von Werner beschriebenen und abgebildeten nicht für E. histolytica in Anspruch genommen werden.

Fortpflanzung. Schaudinn hatte nach Beobachtungen im Leben eine zweifache Art der Vermehrung für Entamoeba histolytica angegeben, eine Teilung und eine Knospung. „Die Teilung unterscheidet sich von der Knospung nur dadurch, daß die Tochtertiere annähernd gleich sind, während die in Ein- oder Mehrzahl auftretenden Knospen kleiner sind als das zurückbleibende Muttertier. Die Kernvermehrung ist in beiden Fällen eine amitotische, aber ebenfalls entweder Teilung oder einfache resp. multiple Knospung. Die multiple Knospung, das heißt die Abschnürung mehrerer kleinerer Tiere, hatte ich längere Zeit für die einzige Art der Vermehrung gehalten, solange ich nur die im Darmlumen vorkommenden Amöben beobachtete; als ich auch die lebensfrischen Darmschnitte untersuchte, fand ich die einfache Teilung und Knospung bei den zwischen den Zellen des Darmepithels eingezwängten Amöben. Diese Art der Vermehrung ist in diesem Medium ohne Zweifel die rationellere. In keinem Falle wurden aber Andeutungen von dem Vorhandensein einer Brutbildung von 8 Tieren, die für Entamoeba coli charakteristisch ist, gefunden.“ Ich selbst habe nie Gelegenheit gehabt, etwas davon zu sehen. Der Vorgang vollzieht sich offenbar sehr rasch. Auch keiner der anderen Untersucher nach Schaudinn hat etwas davon beobachtet. Ich habe nur einige promitotische Kernteilungen resp. Kernknospungen beobachtet an Amöben, deren Zugehörigkeit zur Histolytica mir allerdings nachträglich fraglich erscheint. Dasselbe gilt für die von Werner beobachteten Stadien, die sich vermutlich ebenfalls auf degenerierende Formen von Entamoeba tetragena beziehen. Nachdem Dr. Ornstein (s. S. 624) bei degenerierenden Individuen von E. tetragena Knospungen im Leben und gefärbten Präparat beobachtet, ist es nicht unwahrscheinlich, daß auch die Schaudinnschen Beobachtungen sich in dieser Weise erklären.

2. Chromidien- und Cystenbildung.

Der von Schaudinn entdeckte Vorgang der Chromidien- und Cystenbildung konnte nur an einem einzigen Falle, auf den sich auch die Schaudinnsche Beschreibung bezog, in gesetzmäßig erscheinender Weise beobachtet werden. Bei den übrigen Schaudinnschen Fällen handelte es sich um Chromidienbildungen von E. tetragena, wie aus dem gleichzeitigen Vorkommen von vegetativen Formen und Cysten von E. tetragena hervorgeht. In dem einen Falle jedoch handelte es sich um einen an allen Individuen in gleichmäßiger Weise sich vollziehenden Vorgang, der sich auf einige Tage erstreckte, genau wie bei der oben beschriebenen Chromidien- und Cystenbildung bei Entamoeba tetragena. Der Vorgang beginnt damit, daß das Karyosom an die Kernmembran rückt und chromatisches Material an das Plasma abgibt. Auf etwas späteren Stadien liegt das Karyosom wieder im Zentrum des Kernes und die Chromidialbrocken haben sich vermehrt. Die Vermehrung geht nun sehr rapide weiter, so daß das Plasma bald ganz von Chromidialbrocken erfüllt ist. Meist fehlt dann jede Beziehung der Chromidien zum Kern, was für eine selbstständige Vermehrung derselben spricht. In einem Tiere sind die einzelnen Chromidialbrocken in Form und Größe meist ziemlich gleich. Es sind kleine, etwas längliche Körner, häufig auch etwas stäbchenförmig. Bei verschiedenen Individuen können sie verschiedene Größe aufweisen. Im Plasma werden sie durch die meist lebhafte Strömung

mitgeführt und bilden dann ganze Züge, was auch in fixierten Präparaten deutlich zutage tritt.

Während dieser Chromidienbildung wird der Kern bald ganz diffus, schrumpft zusammen und färbt sich schlecht und mit einem schmutzigen Farbton. Weiterhin wird er entweder ganz aufgelöst oder aus der Zelle eliminiert. Der größte Teil der Amöben weist dann späterhin keine Spur mehr des ursprünglichen Kernes auf. Manchmal wird auch nur der Außenkern diffus und scheint sich aufzulösen, während das aufgeblähte Karyosom noch eine Zeitlang deutlich hervortritt.

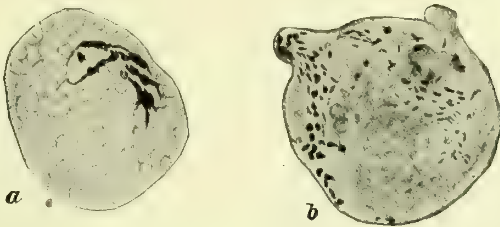


Fig. 38. Chromidien- und Cystenbildung von Entamoeba histolytica SCHAUDINN. Vergr. ca. 1300. Nach HARTMANN.

Wenn die Chromidienbildung weit genug vorgeschritten ist, bildet das in heftiger Strömung befindliche Plasma an einzelnen Stellen kleine Vorwölbungen, in die auch die Chromidien mit eintreten. Derartige kleine Buckel werden dann abgeschnürt und umgeben sich sofort mit einer feinen undurchlässigen Membran, so daß weiter nichts mehr daran zu erkennen ist. Es sind das die kleinen SCHAUDINNschen Cysten von 2—7 μ Größe (Fig. 38).

Einige Male habe ich auch eine Verschmelzung zweier derartiger Chromidialtiere beobachtet. WERNER hat den Beginn einer derartigen Verschmelzung auch im Leben gesehen, sowie eine Abbildung nach fixiertem Präparat gegeben und dabei die Meinung ausgesprochen, daß es sich hierbei um eine eventuelle Copulation handelt. Seine Abbildung läßt aber erkennen, daß bei seinem Falle degenerierende Amöben (wahrscheinlich E. tetragena) vorgelegen haben. Da ich gelegentlich auch eine Verschmelzung von 3 und 4 Individuen auffand, kann es sich jedoch um nichts anderes handeln als um eine der bei Rhizopoden ja so weit verbreiteten Plasmogamien.

Die weitere Entwickelung der Cysten konnte nicht verfolgt werden; dagegen hat SCHAUDINN mit getrockneten Material, das keine lebenden vegetativen Amöben und auch bei gründlicher Untersuchung keine coliartigen Cysten (also auch keine Tetragena-Cysten) enthielt, durch Verfütterung per os bei Katzen Amöbendysenterie erzeugen können. Dieser Versuch, sowie die Gleichartigkeit der Chromidialformen in dem von SCHAUDINN und mir untersuchten Falle sind die beiden einzigen Momente, die mich noch an der Spezifizität der E. histolytica festhalten lassen. Immerhin wäre es möglich, daß bei dem Infektionsversuch doch noch einige übersehene Tetragena-Cysten dabei gewesen sein könnten und daß andrerseits die Chromidien- und die Cystenbildung durch Knospung ein degenerativer Vorgang war, der einmal gleichmäßig bei allen Individuen verlaufen sei, wie das auch in einigen Fällen von Dr. ORNSTEIN beobachtet wurde.

Entamoeba coli Lösch emend. Schaudinn.
Syn. Entamoeba nipponica Koidzumi pro parte.
„ minuta Elmassian.

Diese Entamöbe ist zuerst von Schaudinn mit Sicherheit von den gleichfalls im menschlichen Darm vorkommenden Dysenterieamöben unterschieden worden. Ihm verdanken wir auch hauptsächlich die Aufklärung ihres Entwickelungszyklus. Den Speciesnamen coli, der von Lösch, dem ersten Beobachter der menschlichen Darmamöben stammt, behielt Sch. für diese Art bei. Die Cysten hatte Grassi zuerst entdeckt, und dessen Schüler Casagrandi und Barbagallo hatten auch schon große Teile der Entwickelung dieser Amöbe richtig erkannt. Schuberg hat sie zuerst in Deutschland beobachtet und gezeigt, daß sie im oberen Teil des Dickdarmes lebt. Die Schaudinnschen Angaben wurden von Craig, Werner u. a. bestätigt, wobei jedoch diese Autoren nicht genauer auf die feineren cytologischen Verhältnisse eingingen. Hartmann & Withmore haben neuerdings die cytologischen Vorgänge bei der Entwickelung einer genaueren Nachprüfung unterzogen und sind dabei teils zu abweichenden Auffassungen gelangt, während sie die Beobachtungen Schaudinns ebenfalls bestätigen konnten.

Die von Elmassian in einem Falle beschriebene und für eine neue (hauptsächlich auf Grund scheinbar von der E. coli und tetragena abweichender Verhältnisse der Cysten) und zwar pathogene Art gehaltene E. minuta stimmt in den Abbildungen sowie der Beschreibung ganz mit Befunden von Hartmann und Withmore an E. coli überein, so daß diese Autoren sie für identisch mit E. coli halten, zumal auch klinisch der Fall keineswegs mit dem Bilde der Amöbendysenterie übereinstimmt und außerdem von Elmassian selbst typische E. coli dabei gefunden wurde.

Die Ent. coli scheint über die ganze Erde verbreitet. Die Häufigkeit ihres Vorkommens ist je nach den verschiedenen Oertlichkeiten etc. außerordentlich verschieden; so traf sie z. B. Schaudinn in Ostpreußen bei 50^{0}, in Berlin bei 20^{0} und in Istrien bei 66^{0}; ich in Berlin nur bei 2^{0}. Nach den Untersuchungen von Schuberg, Grassi, Casagrandi & Barbagallo, Schaudinn u. a. ist sie als ein harmloser Parasit des Menschen zu betrachten.

Größe: Die Entamoeba coli schwankt ebenso wie die beiden anderen Darmamöben des Menschen innerhalb weiter Grenzen. Die durchschnittliche Größe beträgt 20—40 μ. Casagrandi & Barbagallo geben als Durchmesser der kleinsten Formen 10 μ, Werner sogar 5 μ an.

Plasma und Bewegung. Das Protoplasma und seine Differenzierung in Ectoplasma und Entoplasma nur während der Bewegung ist von Schaudinn und neuerdings von Werner genau geschildert. Das hyaline Ectoplasma tritt nämlich im Gegensatz zu E. tetragena nur während der Bewegung zutage und ist auch dann nur schwach lichtbrechend. Die Art der Pseudopodienbildung wechselt sehr; doch sind die Pseudopodien viel leichtflüssiger als beispielsweise bei E. tetragena. Bemerkt sei noch, daß wir bei unseren Coliamöben niemals ein rotes Blutkörperchen in Nahrungsvakuolen beobachtet haben. Die Hauptnahrungselemente bilden vielmehr Kokken und andere Bakterien, die man im Gegensatz dazu bei Dysenterieamöben kaum findet. Die Art der in dem Plasma vorhandenen Nahrungsreste kann bis zu einem gewissen Grade zur Unterscheidung der harmlosen Amöbe von den pathogenen mit herangezogen werden. Auffallend sind auch die

häufigen, großen Vakuolen, die auch WERNER eingehend beschrieben hat; HARTMANN & WITHMORE haben sie in der Weise bei E. tetragena nicht beobachtet.

Kern. Der Kern der Entamoeba coli weist zwar im allgemeinen dieselben Charaktere auf, wie der der Entamoeba tetragena, doch lassen sich bei genügender Uebung eine Reihe von charakteristischen Unterschieden ausfindig machen. Wie bei sämtlichen übrigen Entamöben handelt es sich um einen bläschenförmigen Kern mit verhältnismäßig kleinem Karyosom und stark ausgebildetem Außenkern. Die deutlich doppelt konturierte Kernmembran ist auch im Leben sichtbar (Fig. 39b). Auch hier finden sich die zuerst von

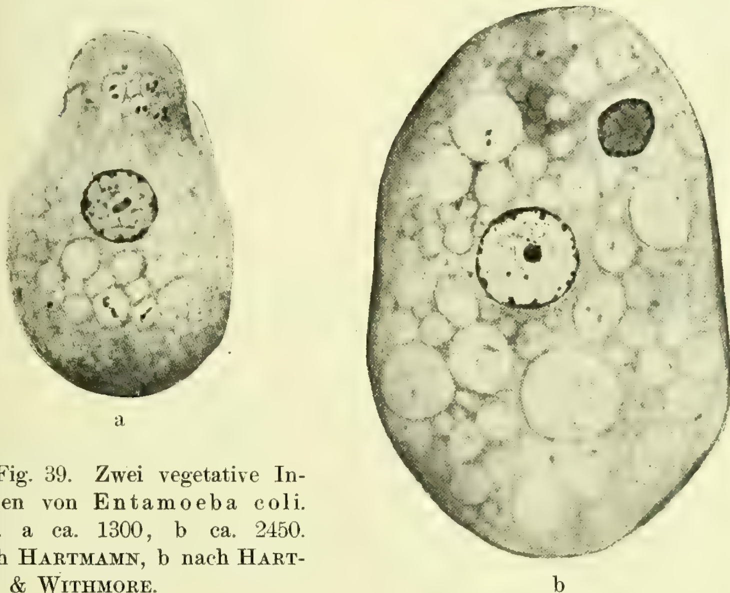


Fig. 39. Zwei vegetative Individuen von Entamoeba coli. Vergr. a ca. 1300, b ca. 2450. a nach HARTMAMN, b nach HARTMANN & WITHMORE.

HARTMANN bei E. tetragena beschriebenen zyklischen Vorgänge am Karyosom. Für den Kern der Entamoeba coli hat dieses Verhalten WERNER (1911) neuerdings beschrieben und daraus den Schluß gezogen, daß diese zyklischen Vorgänge am Karyosom nicht als Unterscheidungsmerkmal der beiden Amöbenarten, Entamoeba coli und tetragena, benutzt werden können. Nach HARTMANN & WITHMORE (1911) sind dieselben jedoch nie so scharf ausgeprägt, so daß es bei einiger Uebung wohl möglich ist, auf Grund dieses Merkmales Coli-Amöben von Tetragena-Amöben zu unterscheiden. Allerdings wird man dies nicht nur nach einer einzigen Amöbe entscheiden können, sondern nur bei Betrachtung einer größeren Anzahl Amöben desselben Falles.

Gegenüber dem Tetragena-Kern finden sich beim Coli-Kern noch einige weitere Eigentümlichkeiten, die ein Unterscheiden gestatten. Nach HARTMANN & WITHMORE (1911) weist nämlich das Karyosom der meisten Individuen (ca. 30—70 Proz.) stets eine kleine, spindelförmige Form auf mit den geteilten Centriolen resp. Karyosomen an den Polen und einer achromatischen Brücke (Fig. 40 a).

Fortpflanzung. Die Fortpflanzung der vegetativen Formen der Entamoeba coli geschieht wie bei anderen Entamöben vor-

wiegend durch Zweiteilung, wie das bereits Grassi, Casagrandi & Barbagallo sowie Schaudinn angegeben haben (Fig. 40). Wie die Kernteilung hierbei vor sich geht, ist nicht bekannt; nach Schaudinn soll sich der Kern amitotisch teilen. Die Erfahrungen an der doch sehr nahe stehenden Entamoeba tetragena und ranarum deuten doch darauf hin, daß es sich um eine Mitose oder Promitose handelt.

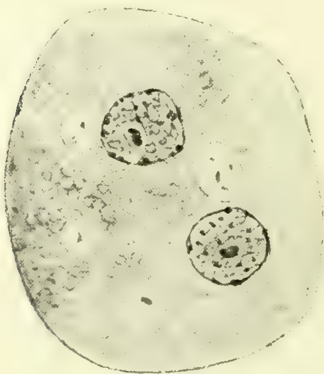


Fig. 40.



Fig. 41.

Fig. 40. Entamoeba coli mit 2 Kernen. Vergr. ca. 1950. Nach Hartmann & Withmore

Fig. 41. Entamoeba coli Loesch. Multiple Teilungsform. Vergr. ca. 1950. Nach Hartmann & Withmore.

Neben der Zweiteilung haben bereits Casagrandi & Barbagallo eine multiple Teilung vermutet, und Schaudinn hat diesen Vorgang genauer beschrieben. Nach letzterem soll dabei auch der Kern sich multipel teilen, in ähnlicher Weise, wie er es für die Foraminifere Calcituba beschrieben hat. Hierbei soll sich das Kernchromatin an der Innenseite der Kernmembran in eine Anzahl (in der Regel 8) getrennte Anhäufungen ansammeln, die dann beim Auseinanderfallen des alten Kernes zu den Tochterkernen werden. Werner bildet zwei achtkernige vegetative Formen ab, die er als die Endstadien des von Schaudinn angegebenen Prozesses betrachtet. Ueber die Kernvermehrung machte er keine Angaben. Koidzumi beschrieb denselben Kernteilungsvorgang für seine Ent. nipponica, die aber teils E. coli, teils E. tetragena ist. Hartmann & Withmore haben jedoch gezeigt, daß die normale Kernvermehrung auch bei der Schizogonie (Fig. 40 u. 41) nur durch fortgesetzte Zweiteilung des gewöhnlichen Amöbenkerns zustande kommt.

Cystenbildung. Die Bildung der Cysten und die sich dabei abspielenden komplizierten Kernveränderungen sind von Schaudinn eingehend beschrieben worden. Von großem theoretischen Interesse war hierbei die Deutung, die er seinen Befunden gab, indem er diese Kernveränderungen als eine doppelte Selbstbefruchtung (Autogamie) auffaßte. Die Schaudinnschen Angaben und Deutungen sind von Wenyon (1907) für die der Entamoeba coli sehr nahestehende Entamoeba muris mit geringen Abweichungen bestätigt worden. Elmassian hat für seine Ent. minuta, die identisch ist mit E. coli, eine etwas abweichende Autogamie beschrieben, während v. Prowazek für Ent. williamsi die Schaudinnschen Angaben mit geringen Abweichungen bestätigte.

Hartmann & Withmore, deren Darstellung wir hier folgen, sind jedoch zu einer ganz abweichenden Auffassung der sich innerhalb der Cyste abspielenden Vorgänge gekommen, indem sie überhaupt keinen autogamen Befruchtungsvorgang annehmen. Zu Beginn der Encystierung entledigt sich das Protoplasma aller Inhaltsbestandteile und wird vollkommen klar und durchsichtig, wie das auch Schaudinn angegeben hat (Fig. 42). An der Oberfläche wird zunächst eine Schleimhülle abgeschieden. Der Kern ist in der Einzahl in dem völlig durchsichtigen Plasma wahrzunehmen. Entweder teilt sich nun der Kern sofort, noch ehe eine weitere Veränderung vor sich gegangen ist, oder aber es bildet sich noch vor der Kernteilung im Innern der Cyste eine große Vakuole, die auch bei anderen Amöbencysten öfters gefunden wird (Fig. 43). Schaudinn hatte angegeben, daß diese Vakuole erst aufträte nach der ersten Kernteilung, nachdem die beiden Tochterkerne auf die gegenüberliegenden Seiten gewandert wären (Fig. 43, 8). Wie oben angegeben und wie auch Werner sowie v. Prowazek (1911) erwähnen, kann sie jedoch auch schon vorher auftreten, oder sie kann auch einmal vollkommen fehlen. Ueber ihre Bedeutung sind wir vollkommen im Unklaren. v. Prowazek hatte bei der Entamoeba williamsi die Ansicht ausgesprochen, daß es sich um einen Reservestoffkörper handelt, wie er ja von ihm in den sog. Trichomas-Cysten nachgewiesen worden war. Eine Anzahl von Mikroreaktionen und Färbungen, die Hartmann & Withmore ausgeführt haben, um hierüber Klarheit zu gewinnen, führten zu keinem Resultat. Es zeigte sich keine Glykogenreaktion bei den verschiedensten Methoden; auch die Färbungen und Reaktionen auf metachromatische Körper fielen negativ aus. Es handelt sich wohl nur um eine Flüssigkeitsvakuole. Auffallend ist, daß diese Vakuolen hauptsächlich in den Cysten sich finden, bei denen eine starke Chromidienbildung stattgefunden hat, während die klaren, von Chromidien freien Cysten sie nicht aufwiesen. Es erscheint daher nicht ausgeschlossen, daß zwischen der Chromidienbildung und der zentralen Vakuole ein Zusammenhang besteht.



Fig. 42. Entamoeba coli Loesch em. Schaudinn. Amöbe im Beginn der Encystierung. Vergr. ca. 1950. Nach Hartmann & Withmore.

Weiterhin hatte Schaudinn angegeben, daß die beiden Kerne nach der ersten Kernteilung ihr Chromatin in Form von Chromidien bis auf einen kleinen Rest abgeben, und daß erst sekundär sich aus den Chromidien wiederum ein neuer Geschlechtskern aufbaue (Fig. 43, 9). Fraglos findet ja eine sehr starke Chromidienbildung in diesem Stadium sehr häufig statt, immer aber bleibt doch bei diesem Prozeß ein vollkommen individualisierter Kern deutlich erhalten. Auch Wenyon und v. Prowazek, die sonst die Deutung Schaudinns teilen, stimmen in diesem Punkte mit uns überein. Gegen die Schaudinnsche Deutung spricht dagegen, daß bei einem Teil der Cysten auf diesem Stadium überhaupt keine Chromidienbildung eintritt, mithin auch keine Trennung von Geschlechtskernsubstanz und Stoffwechselkernsubstanz stattfinden kann.

Nach Rekonstruktion der Geschlechtskerne sollen sich dieselben nach Schaudinn zweimal hintereinander teilen, wodurch je zwei Re-

duktionskerne gebildet werden, die allmählich im Protoplasma resorbiert werden (Fig. 43, 10). Nach dieser Reduktionsteilung sollen sich dann die beiden Kerne wiederum gleichzeitig teilen und zwei parallel verlaufende Spindeln bilden, die um die Vakuole herumreichen. Der hinüberwandernde Pol von jedem Kern sei der männliche Tochterkern, der zurückbleibende der weibliche, entsprechend dem Wanderkern und stationären Kern der Infusorien. Je ein derartiger Wanderkern verschmelze dann mit einem stationären Kern, so daß eine autogame Doppelbefruchtung zustande käme. Gleichzeitig mit diesem

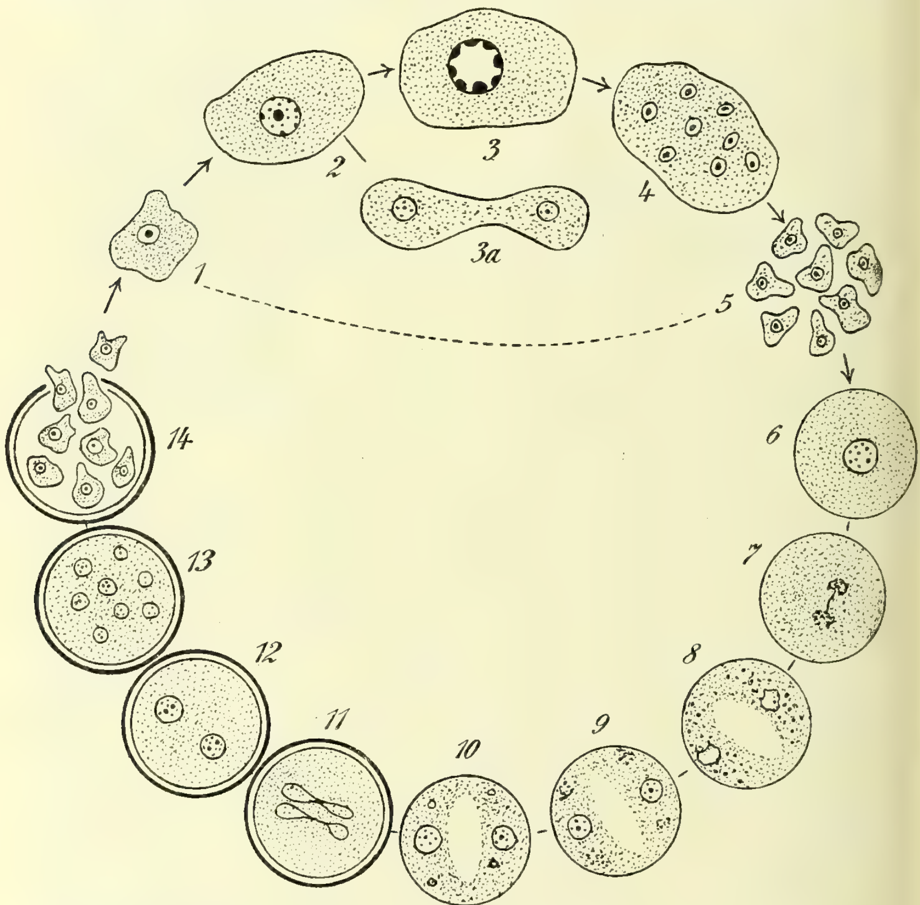


Fig. 43. Schema der Entwickelung von Entamoeba coli nach SCHAUDINN. Aus HARTMANN.

Prozeß verschwinde auch die Vakuole, so daß nun ein zweikerniges Stadium ohne Vakuole vorliege, dem aber eine ganz andere Bedeutung zukäme, als dem zweikernigen Stadium mit Vakuole (Fig. 43, 11 u. 12). Daß das Vorhandensein oder Fehlen der zentralen Vakuole für die Deutung der Stadien belanglos ist, wurde schon hervorgehoben. Für die Beurteilung der sogenannten Reduktionskerne gilt dieselbe Kritik, die oben (S. 625) für die entsprechenden Stadien der E. tetragena gegeben wurde. Derartige Bilder findet man auf den verschiedensten Stadien und dasselbe trifft auch auf die scheinbaren Kern-

verschmelzungen zu. Daher kann man auch nicht derartige Bilder, falls sie in etwas anderer Weise sich darbieten als SCHAUDINN es geschildert, zur Begründung einer neuen Art heranziehen, wie ELMASSIAN das für seine sogenannte E. minuta getan hat. Anderseits finden die Doppelspindeln viel einfacher ihre Erklärung als die gleichzeitige Teilung der beiden ersten Kerne, wodurch 4 Kerne gebildet werden.

Das Schicksal der Chromidien ist ein verschiedenes, wie schon SCHAUDINN eingehend geschildert hat. Falls die äußere Cystenhülle



Fig. 44.

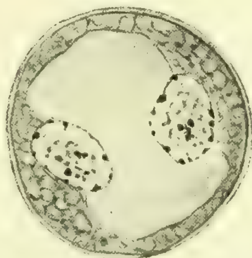


Fig. 45.



Fig. 46.



Fig. 47.



Fig. 48.



Fig. 49.

Fig. 44—49. Cystenentwickelung von Entamoeba coli LOESCH em. SCHAUDINN. Fig. 44 einkernige Cyste mit Vakuole, Fig. 45 zweikernige Cyste mit Vakuole, Fig. 46 dreikernige Cyste, ein Kern in Mitose, Fig. 47 achtkernige Cyste mit Chromidialkörpern, Fig. 48 achtkernige Cyste ohne Chromidien, Fig. 49 sechzehnkernige Cyste. Vergr. ca. 1950. Nach HARTMANN & WITHMORE.

noch nicht gebildet ist, werden sie aus der Amöbe ausgestoßen, im anderen Falle verbleiben sie innerhalb derselben und werden dann allmählich resorbiert. Falls sehr viel Chromidien in der erhärteten Cyste zurückbleiben, so werden sie manchmal in derselben Weise, wie bei der Entamoeba tetragena, zu großen Klumpen zusammengebacken, und man kann sie dann noch bis in der vollkommen ausgebildeten achtkernigen Cyste als sogenannte Chromidialbrocken beobachten (Fig. 47).

Von dem vierkernigen Stadium aus teilen sich weiterhin die Kerne zumeist in regelmäßiger Weise noch einmal, woraus die typischen achtkernigen Cysten entstehen, die nach Schaudinn das Endstadium dieser Entwickelung darstellen (Fig. 47, 48). Hartmann & Withmore fanden in Colifällen aus Manila auch einige größere Cysten, die eine größere Anzahl von Kernen enthielten (13—16 Kerne, Fig. 49). Diese Bilder sprechen dafür, daß die 8 Kerne eine nochmalige Teilung unter Umständen durchführen können. Schon Casagrandi & Barbagallo haben angegeben, daß bei der europäischen E. coli gelegentlich auch Cysten mit mehr als 8 Kernen vorkommen. Das gleiche hat Schaudinn beobachtet. v. Prowazek hat bei seiner Entamoeba williamsi ebenfalls zehn- bis sechszehnkernige Cysten gefunden und hält das für einen der Charaktere, die diese Amöbe von der Entamoeba coli trennen. Da auch bei den echten Entamoeba coli Cysten mit mehr als 8 Kernen vorkommen, so kann dieser Charakter nicht zur Begründung einer neuen Art herangezogen werden.

Mit den achtkernigen Cysten kann man, wie Casagrandi & Barbagallo sowie Schaudinn experimentell gezeigt haben, per os infizieren; nach Platzen der Membran kriechen entsprechend der Kernzahl 8 kleine Amöben aus. Ob dieselben kopulieren, wie bei E. blattae, ist hier noch nicht nachgewiesen, scheint aber sehr wahrscheinlich.

Entamoeba coli var. williamsi v. Prowazek.

Diese menschliche Darmamöbe fand v. Prowazek in Samoa und er betrachtet sie als eine Varietät der E. coli, mit der sie sonst ziemlich übereinstimmt. Sie ist durch ihre Bewegung mittels Bruchsackpseudopodien, sowie durch kristalloide Einschlüsse im Plasma charakterisiert (Fig. 50a). Daß die Bilder von sog. Reduktions- und Kopulationsstadien, sowie die 14—16-kernigen Cysten nicht zur Ab-

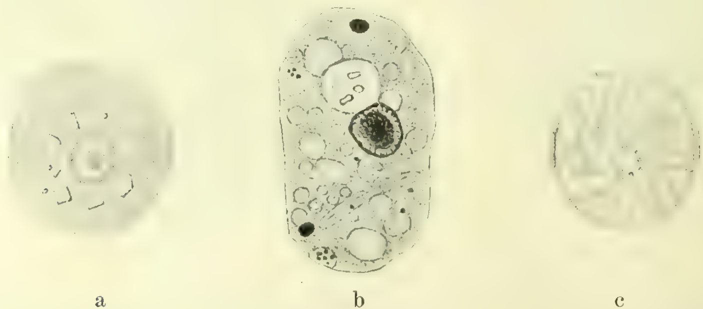


Fig. 50. Entamoeba coli var. williamsi v. Prowazek. a vegetative Form nach dem Leben, b dasselbe gefärbt, c Cyste lebend. Nach v. Prowazek (1911).

grenzung von der typischen Ent. coli herangezogen werden können, ergibt sich aus der obigen Schilderung dieser Form. Charakteristisch ist nach PROWAZEK noch das Auftreten von spindelförmigen Chromidien in der Cyste (Fig. 50c). Von Bedeutung ist der Fund kleiner Amöben mit 2 Kernen, die verschieden zu sein und zu kopulieren scheinen. Es spricht das für einen Befruchtungsvorgang nach Art der E. blattae (s. S. 648).

Entamoeba kartulisi DOFLEIN*).

Syn. Entamoeba maxillaris KARTULIS.

Diese Amöbe wurde zuerst von KARTULIS in Alexandrien und fast gleichzeitig von FLEXNER in Amerika bei Abszessen des Unterkiefers gefunden, später von DUDAR & LEROY in Frankreich. KARTULIS fand diese Amöben bis jetzt in

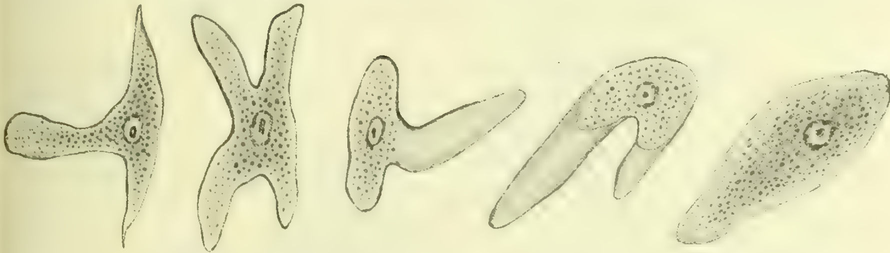


Fig. 51. Kieferabszeßamöben in Bewegung. Original von Prof. KARTULIS

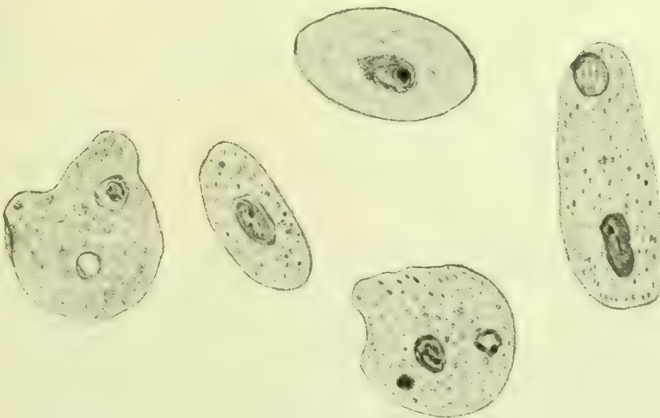


Fig. 52. Kieferabszeßamöben. Vegetative Formen. Original von Prof. KARTULIS.

7 Fällen**) von Kieferabszessen mit starken Läsionen des Knochengewebes (Osteomyelitis). Fast in allen Fällen war der Knochen betroffen, in 4 Fällen mit Sequesterbildung. Die Ent. kartulisi gleicht auf den ersten Blick nach Form und Gestaltveränderungen der Ent. histolytica (tetragena). Sie besitzt auch ein lichtbrechendes Ektoplasma bei ausgestreckten Pseudopodien. Die

*) Die Schilderung dieser Amöbe wurde vorwiegend von Herrn Prof. KARTULIS geliefert, von dem auch die Abbildungen stammen.

**) In einem Fall entstand Gangrän des Periosts und eines Teiles der Weichteile. Diese Art von Gangrän erinnert an den bekannten Fall von NASSE, „Ueber einen Amöbenbefund bei Leberabszessen, Dysenterie und Nosokomialgangrän“ — Arbeiten aus der Chirurg. Klinik, Berlin; ref. im Centralbl. f. Bakt., Bd. 11, 473, 1892.

Sonderung von Entoplasma und Ektoplasma ist während der Ruhe nicht deutlich. Wie die Dysenterieamöben, nimmt auch die Ent. kartulisi bei ihren Fortbewegungen in ihrer Leibessubstanz rote Blutkörperchen auf. Im ruhenden Zustand hat sie einen Durchmesser von 30—38 μ. Ihre Bewegungen sind sehr lebhaft. Die Bildung von Pseudopodien erfolgt plötzlich und mit großer Schnelligkeit, so daß man die einzelnen Formveränderungen nicht genau wahrnehmen kann. Auch das Vorwärtskriechen ist gleichfalls sehr lebhaft. Die Pseudopodien sind teils lappig, teils spitzen sie sich zu, etwa wie die Fühlhörner der Schnecke. Ihre Länge übertrifft manchmal den Durchmesser des Tierchens. Der Kern ist bläschenförmig, umgeben von einer hellen Zone und deutlichem Karyosom. Das Protoplasma ist grobkörnig. Eine Vakuole während des Lebens wurde nicht beobachtet. Bei fixierten Exemplaren erscheint der Kern, meistens in der Peripherie liegend, bis 8 μ groß. Das Karyosom, chromatinreich, 2—3 μ. An einigen Individuen erkennt man eine Vakuole von 2—3 μ. Nach Verf. (KARTULIS) Präparaten zu urteilen — leider sind in der letzten Zeit keine Fälle zur Beobachtung gekommen, um nach den neuesten Methoden untersucht zu werden — erfolgt die Vermehrung der Tierchen durch Teilung und Schizogonie. Der Kern teilt sich amitotisch in zwei chromatinreiche Körper. Durch Schizogonie, wahrscheinlich, infolge multipler Kernteilung.

Der Kern ist, wie ich mich an leider etwas verblaßten Präparaten von KARTULIS überzeugen konnte, ein echter Entamöbenkern und zeigt große Aehnlichkeit mit dem der Entamoeba tetragena, ist dagegen von dem der Entamoeba buccalis verschieden. Es handelt sich mithin nicht um ein einfaches sekundäres Einwandern der harmlosen Mundamöbe, der Entamoeba buccalis, in einen vorher schon gebildeten Abszeß, wie man hätte vermuten können. Ob die Form ev. mit den Dysenterieamöben identifiziert werden kann, ist vor der Hand vollkommen unklar.

Entamoeba buccalis PROWAZEK.*)

Diese Amöbe ist beim Menschen außerordentlich verbreitet. Bei längerem Suchen kann sie fast bei jedem Menschen gefunden werden. Allerdings bedarf es oft der Durchmusterung vieler Präparate, und es wechselt die Häufigkeit ihres Auftretens bei ein und derselben Person ungemein. Sie lebt im Zahnbelag, besonders in kariösen Zähnen, wo sie gelegentlich massenhaft angetroffen wird. LEYDEN und LÖWEN-

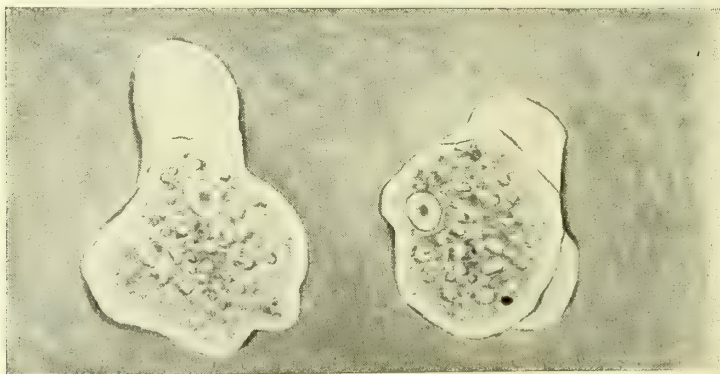


Fig. 53. Entamoeba buccalis v. PROWAZEK. Dasselbe Individuum nach dem Leben in zwei aufeinanderfolgenden Bewegungsstadien. Vergr. ca. 1300. Aus HARTMANN.

*) Die Art ist wohl identisch mit folgenden ungenügend beschriebenen Formen: Amoeba buccalis STEINBERG (1862), Amoeba dentalis GRASSI (1879).

THAL fanden sie bei einem Carcinom des Mundbodens im Detritus auf dessen Oberfläche in großen Mengen. Sie ist in der Regel kleiner als die übrigen menschlichen Entamöben (6—32 μ). Im Leben gleicht ihr Aussehen am meisten dem der Entamoeba tetragena; sie zeigt also auch in der Ruhe eine deutliche Sonderung in ein stark lichtbrechendes Ektoplasma und ein mehr vakuolisiertes Entoplasma (Fig. 53). Auch die Bewegung entspricht der von Entamoeba tetragena. Die Nahrung besteht aus Bakterien der Mundhöhle, hauptsächlich aber aus Leukocyten und Leukocytenresten. Der Kern zeigt die typische Struktur der Entamöbenkerne. Im Gegensatz zu dem von Entamoeba tetragena und coli enthält der Außenkern sehr wenig Chromatin (Fig. 54). Im Leben ist

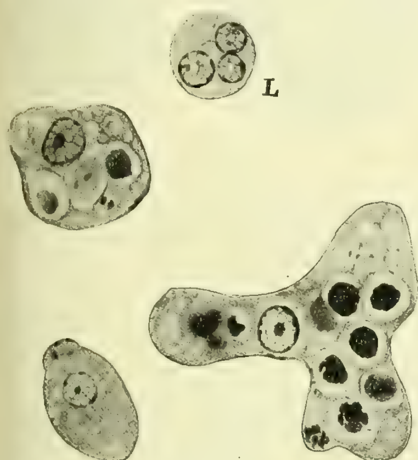


Fig. 54.



Fig. 55.

Fig. 54. Entamoeba buccalis v. PROWAZEK. Gruppe von 3 Individuen und einem Leukocyten (*L*). Vergr. ca. 1300. Aus HARTMANN.

Fig. 55. Entamoeba buccalis v. PROWAZEK. Kernteilung. Nach v. PROWAZEK.

der Kern meist deutlich sichtbar. Die Kernteilung ist nach PROWAZEK eine Promitose, die sich am Karyosom abspielt (Fig. 55). Die Vermehrung erfolgt durch eine einfache Zweiteilung. PROWAZEK, sowie LEYDEN & LÖWENTHAL haben auch Austritt von Chromidien beobachtet, doch ist über das Schicksal dieser Formen nichts Genaueres bekannt geworden.

Entamoeba urogenitalis BAELZ.

BAELZ beschrieb als erster Amöben aus dem blutigen Schleim oder Urin des Urogenitalapparates. Die Befunde wurden später von KARTULIS, POSNER und JÜRGENS bestätigt. Die Größe wird auf 25 bis 50 μ angegeben. Das Plasma enthielt auch rote Blutkörperchen. Genauere morphologische und cytologische Beobachtungen über die Form fehlen, so daß es nicht möglich ist anzugeben, ob sie nicht eventuell mit einer der Darmamöben identisch ist.

Entamoeba muris GRASSI.

Von der Entamoeba coli, der sie sowohl im Bau der vegetativen Form, wie in der Entwickelung und dem Auftreten achtkerniger Cysten sehr nahe steht, unterscheidet sich diese Form vor allem durch die geringere Größe. Sie ist durchschnittlich 15—20 μ groß, WENYON fand auch Individuen bis zu 30 und 40 μ, doch ist

das nach meinen Erfahrungen eine Seltenheit. Das Verhältnis von Ekto- und Entoplasma sowie die Art der Bewegung stimmt ganz mit den Verhältnissen bei Entamoeba coli überein. Der Kern unterscheidet sich von dem der letzteren Form dadurch, daß er weniger Außenchromatin neben dem meist sehr gut ausgebildeten Karyosom enthält (Fig. 56a u. b). Letzteres liegt oft excentrisch. Die vegetative Ver-



Fig. 56. Entamoeba muris GRASSI. a Junge vegetative Form nach Ausschlüpfen aus der Cyste, b große vegetative Form, c einkernige Cyste, d achtkernige Cyste. Vergr. ca. 1950. Aus HARTMANNS Prakt.

mehrung vollzieht sich nur durch Zweiteilung, nie, wie bei der Entamoeba coli, durch multiple Vermehrung. Die Cystenbildung (Fig. 56c u. d), die WENYON zuerst genauer beschrieben hat, stimmt ganz mit den Vorgängen bei der Entamoeba coli überein. Nach meinen eigenen Untersuchungen ist jedoch hier so wenig eine autogame Befruchtung erwiesen wie bei den übrigen Entamöben und es sei diesbezüglich auf die bei der Entamoeba coli gegebene Kritik verwiesen.

Die Entamoeba muris findet sich im Dickdarm, vor allen Dingen im Blinddarm der Hausmaus, meist nur in geringerer Anzahl, gelegentlich aber auch in großen Mengen. Sie ernährt sich von den im Darm vorhandenen Bakterien und Flagellaten und übt auf ihren Wirt keinerlei pathogene Wirkung aus.

Entamoeba polecki v. PROWAZEK.

In den Faeces von Schweinen (einmal auch im Stuhl eines Kindes) hat v. PROWAZEK auf Saipan (Marianen) diese kleine, etwa 10—12 μ große Amöbe beobachtet. Sie bewegte sich nur träge, das Entoplasma enthielt meist Kokken und Sarcinen als Nahrung. Der Kern ist ein typischer Entamöbenkern, der cyklische Veränderungen aufwies (Fig. 57a). Es wurden (in älteren Faeces) auch kleine, etwa 5 μ große



Fig. 57. Entamoeba polecki v. PROWAZEK. a vegetative Form, b Kopulationscyste Nach v. PROWAZEK (1912).

Amöben gefunden, die miteinander kopulierten und sich mit einer Cystenmembran umgaben (Fig. 57b).

Entamoeba suis n. sp. (?).

Zwischen den Darmdrüsen und in der Submucosa von Schweinen, die mit Schweinecholera infiziert waren, fand TH. SMITH in Amerika eine typische Entamoeba, die in der Größe mit der vorigen übereinstimmt und eventuell mit ihr identisch ist (Fig. 58a). Wie schon

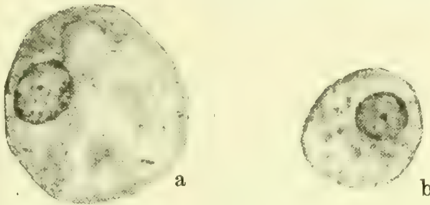


Fig. 58. Entamoeba suis n. sp. a vegetative Form, b einkernige Cyste. Vergr. ca. 1950. Original.

TH. SMITH hervorgehoben hat, ist sie verschieden von der von WALKER aus dem Schweinedarm gezüchteten Vahlkampfia (nec Entamoeba) intestinalis. In einem Schnittpräparat von Herrn Prof. SMITH habe ich eine einkernige Cyste gefunden (Fig. 58b), ähnlich denen, die SMITH in älteren Faeces von Schweinen beobachtet hat.

Entamoeba nuttalli CASTELLANI.

In einem Leberabsceß eines Affen in Colombo (Ceylon) fand CASTELLANI diese 40—70 μ große Amöbe, die teilweise rote Blutkörperchen im Entoplasma enthielt und wohl eine echte Entamoeba darstellt. Die Differenzierung in Ecto- und Entoplasma war nicht sehr deutlich. Die Kernverhältnisse sind nicht genau ermittelt. Es ist nicht festzustellen nach der vorliegenden Beschreibung, ob sie mit einer der bekannten Entamöben identisch ist*).

Entamoeba bovis LIEBETANZ.

LIEBETANZ hat aus dem Magen von Rindern eine kleine Amöbe von ca. 20 μ Durchmesser beschrieben, jedoch keine genaueren Angaben darüber gemacht. Nach unveröffentlichten Untersuchungen eines meiner Schüler, des Herrn BRAUNE, handelt es sich um eine echte Entamöbe, die sowohl in Größe wie vor allem im Bau des Kernes der Entamoeba buccalis gleicht, wie beigefügte Abbildung (Fig. 59) zeigt.

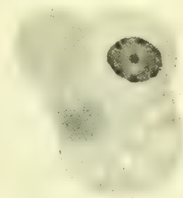


Fig. 59. Entamoeba bovis. LIEBETANZ. Vergr. ca. 1950. Unpubl. Zeichnung von BRAUNE.

*) Anm. bei der Korrektur. Soeben beschreibt CHATTON (Bull. soc. path. exot., Vol. 5, 1912) eine echte Entamöbe aus einem Macacus sinicus, die große Chromidialkörper (Kristalloide CHATTONS) in den allein beobachteten vegetativen Formen enthielt. Da die beobachteten Stadien eventuell vor einer Cystenbildung standen und weitere nicht angetroffen wurden, sieht CHATTON vorderhand von einer Namengebung ab.

Entamoeba lagopidis Fantham.

Fantham beschrieb diese Amöbe, die offenbar der E. coli sehr nahesteht, aus dem Darm des Moorhuhnes. Soweit die Beschreibung und Abbildungen erkennen lassen, besteht der Unterschied gegenüber E. coli nur in der Vierkernigkeit der Cysten. Vielleicht ist die Amöbe identisch mit einer Entamöbe, die Herr stud. Kuczinsky in meinem Laboratorium im Haushuhn gefunden hat*).

Entamoeba ranarum Grassi.

Diese Amöbe ist zuerst von Grassi genauer beschrieben worden, Dobell hat sie später mit modernen cytologischen Methoden untersucht. Die Größe der Amöbe schwankt zwischen 8 und 60 μ, Durchschnitt 20—40 μ. Sie ist im Leben durch ein außerordentlich flüssiges und vakuolenreiches Plasma charakterisiert und zeigt eine deutliche Differenzierung in Ekto- und Entoplasma. Die Art der Bewegung ist wie bei den übrigen Entamöben verschieden. Der Kern gleicht sehr dem der Entamoeba tetragena. Nach Dobell verliert der Kern bei großen Formen sein Karyosom. Es ist das nur eine Folge des zyklischen Abbaues desselben. Die Kernteilung stimmt nach meinen eigenen Beobachtungen ganz mit der von Entamoeba tetragena überein (Fig. 60). Die Cystenbildung vollzieht sich ebenfalls ganz

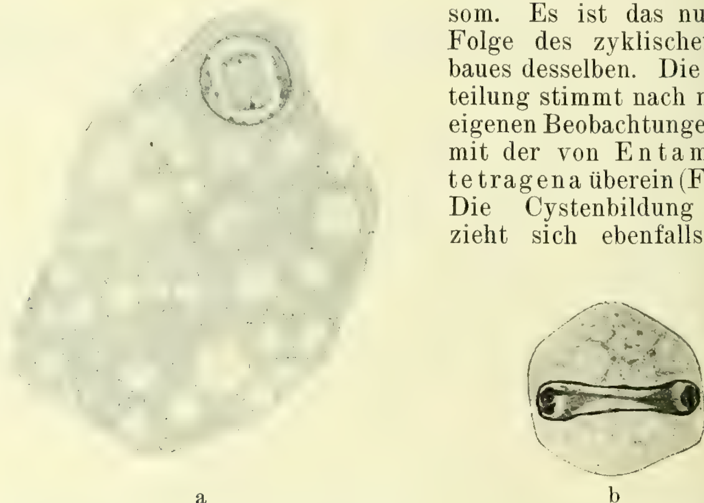


Fig. 60. Entamoeba ranarum Grassi. a Beginn der Kernteilung, Vergr. ca. 1300 (Orig.), b Endstadium der Kernteilung. Nach Dobell.

entsprechend der von Entamoeba tetragena; auch hier finden sich zum Schluß stets 4 Kerne. Meine frühere Vermutung, daß auch hier Autogamie vorkommt, ist aus denselben Gründen, die oben eingehend bei Entamoeba coli und tetragena erörtert sind, nicht mehr aufrechtzuhalten und ich stimme in diesem Punkte mit Dobell überein.

*) Verschieden ist sie jedoch von dem von Th. Smith unter dem Namen Amoeba meleagridis beim Truthahn beschriebenen offenbar pathogenen Protisten, der dort schwere pathologische Veränderungen in Leber und Darm hervorruft. Nach Präparaten, die mir Herr Prof. Smith zeigte, habe ich den Eindruck gewonnen, daß es sich nicht um eine Amöbe handelt, noch viel weniger allerdings um ein Coccid, wie Hadley irrtümlicherweise annimmt.

Entamoeba testudinis Hartmann.

Diese große (50—70 μ) Entamoeba wurde von Hartmann (1910) aus einer Testudo graeca in Rio de Janeiro beschrieben. Im Leben zeigt sie wie die E. tetragena ein deutliches stark lichtbrechendes Ectoplasma auch im Ruhezustand (Fig. 61). Das Entoplasma enthält Bakterien und Hefezellen als Nahrung. Der auch im Leben deutlich sichtbare, große (ca. 15 μ) Kern ist oft oval und enthält meist ein sehr großes alveoläres aufgelockertes Karyosom, das oft ganz in die Alveolen des Außenkerns übergeht und so zu dem Kernbau der E. blattae überleitet. Cysten wurden nicht gefunden.

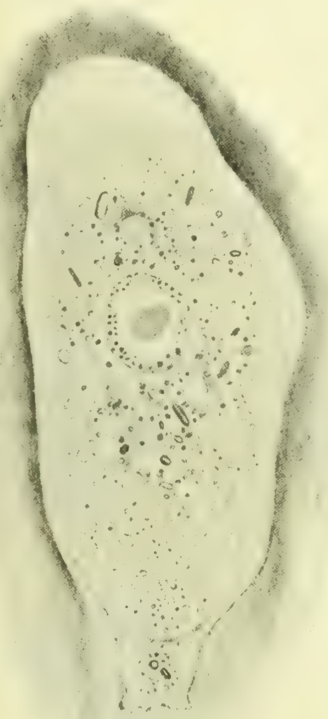


Fig. 61.

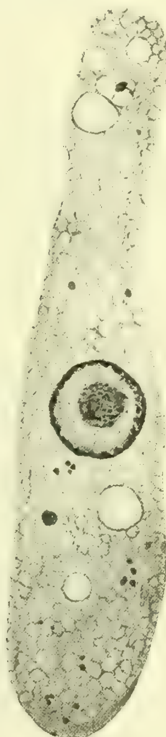


Fig. 62a.



Fig. 62b.

Fig. 61. Entamoeba testudinis Hartmann nach dem Leben. Vergr. ca. 900. Nach Hartmann.

Fig. 62. Entamoeba aulastomi Nöller. a vegetative Form, b Cyste. Vergr. ca. 1950. Nach Nöller.

Entamoeba aulastomi Nöller.

In Pferdeegeln aus der Umgebung von Berlin fand Nöller (1911) diese Amöbe in großer Menge. Ihre Größe schwankt zwischen 4—60 μ. Im Leben gleicht sie vollkommen der Entamoeba coli. Der relativ

sehr große Kern zeichnet sich durch ein großes, meist aufgelockertes Karyosom aus (Fig. 62). Er steht in seinem Bau etwa in der Mitte zwischen E. tetragena und testudinis. Die im Verhältnis zur Größe der vegetativen Formen sehr kleinen (7—11 μ), vierkernigen Cysten (Fig. 62b) haben mit denen der E. tetragena die meiste Aehnlichkeit.

Entamoeba salpae Alexeieff.

Die Amöbe, die Alexeieff (1912) soeben aus Box salpa (ihr Vorkommen war von Léger & Dudoscq schon früher [1904] hier angegeben) ganz kurz beschreibt, scheint nach ihrem Kernbau und den vierkernigen Cysten der vorigen sehr nahe zu stehen.

Entamoeba blattae Bütschli.

Diese weit verbreitete Entamöbe ist die größte der bisher bekannten Formen, da sie 80—100 μ groß werden kann; die Durchschnittsgröße ist allerdings geringer (ca. 50—60 μ). Da die jüngsten aus der Kopulation hervorgegangenen Formen nur ca. 10 μ groß sind, kann man bei frischen Infektionen alle Zwischenstadien beobachten. Die Amöbe zeigt nach Bütschli, Schubotz und anderen weder in der Ruhe, noch auffallenderweise während der Bewegung eine Diffe-



Fig. 63. Entamoeba blattae Bütschli. a mittlere vegetative Form, b junge Individuen nach einer Neuinfektion, c Kern einer erwachsenen Form. Vergr. ca. 1950. Original.

renzierung in Ectoplasma und Entoplasma. Nach Schubotz findet sich jedoch ein besonderes, stark lichtbrechendes Plasma, das im Ruhezustand meist in Form von Schollen abgesondert ist. Bei der Bewegung wird es mit dem übrigen Plasma durchmischt und kann dann bei der Amöbe eine Art Faserung hervorrufen, die Bütschli zuerst beschrieben hat. Das Plasma enthält in Nahrungsvakuolen meist reichlich Bakterien, Flagellaten und Pilze aus dem Darm der Küchenschabe. Kontraktile Vakuolen fehlen auch hier.

Der Kern der erwachsenen Formen ist sehr merkwürdig, und scheint auf den ersten Blick von dem der übrigen Entamöben völlig verschieden. Er hat eine kugelige oder ellipsoide Gestalt, welch letztere nur noch bei der E. testudinis beobachtet wurde, und hat meist eine auffallend dicke doppelt konturierte Membran von ca. 1—2 μ. So dick wie sie Mercier abbildet, fand ich sie allerdings nie. Das Kerninnere zeigt 2 deutliche Zonen, eine äußere fast homogene, an der inneren Grenze dicht mit Chromatin erfüllte, und eine zentrale

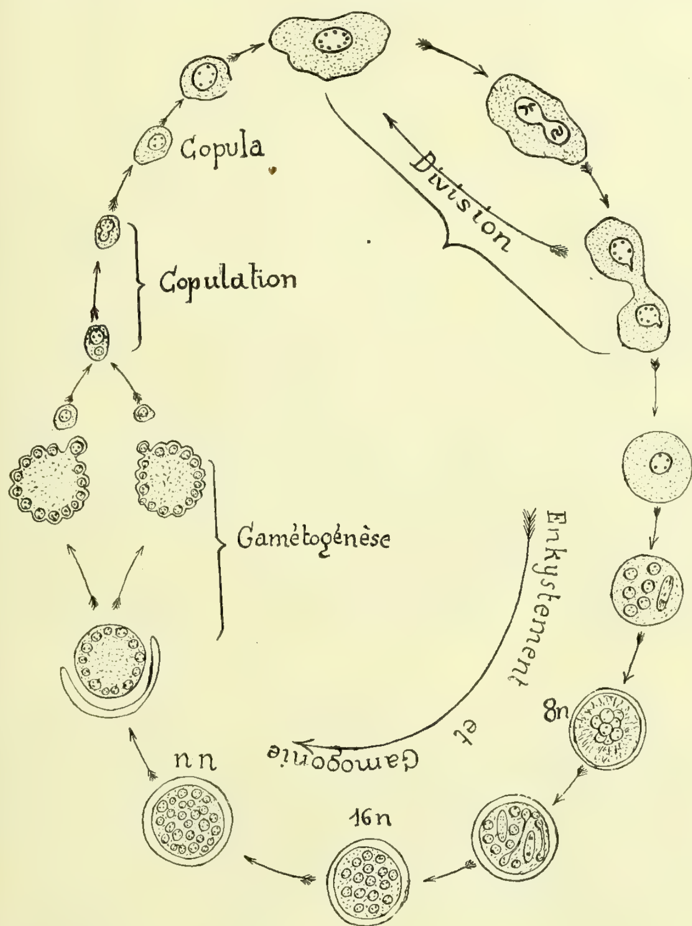


Fig. 64. Schema des Entwickelungskreises von Entamoeba blattae Bütschli. Nach Mercier.

chromatinarme, gröber alveoläre. In der Außenzone (Außenkern) liegen meist an der inneren Grenze einige Amphinukleolen. In der zentralen Zone kann, wie v. Janicki zuerst gefunden hat, ein Karyosom vorhanden sein, was ich bestätigen kann (Fig. 63c). Oft ist aber keine Spur eines Karyosoms oder Centriols nachzuweisen. Dieser abweichende Kernbau läßt sich nach eigenen unveröffentlichten Beobachtungen leicht ontogenetisch von dem typischen Entamöbenkern ableiten. Bei Individuen von mittlerer oder geringerer Größe findet

man nämlich die sog. zentrale Zone durch eine mehr oder minder breite helle Zone von der äußeren Schicht getrennt, was v. Janicki schon beobachtet hat, während letztere das Aussehen eines gewöhnlichen Außenkernes aufweist (Fig. 63a). Die zentrale Partie ist eben nichts anderes als ein großes aufgelockertes Karysom, wie wir es schon von der E. testudinis und E. aulastomi kennen. Man kann bei dieser Amöbe bei einer frischen Infektion (ähnlich wie oben bei E. tetragena geschildert) alle Uebergänge entsprechend der Zellgröße von einem reinen Karyosomkern (Fig. 63b) bis zum Kern der erwachsenen Form finden und der absonderliche Bau des letzteren erklärt sich somit einfach durch den cyklischen Abbau des Karyosoms.

Die Fortpflanzung der vegetativen Form geschieht durch Zweiteilung, wobei sich der Kern nach Mercier durch eine (noch nicht ganz geklärte) Mitose mit Chromosomen aber ohne Spindel teilen soll.

Vor der Encystierung werden die Amöben vielkernig. Die späteren Kernteilungen verlaufen hierbei ähnlich wie bei den anderen Entamöben und Mercier hat hier deutliche Spindeln mit Centriolen nachgewiesen. Nach der Encystierung setzen sich die Kernteilungen noch weiter fort, so daß schließlich in den 20—70 μ großen Cysten 20—30 Kerne sich finden. Die Kerne der Cysten gleichen den Cystenkernen der übrigen Entamöben. Wenn man Cysten an uninfizierte Küchenschaben verfüttert, platzen sie, wie Mercier beobachtet hat und es schlüpfen entsprechend der Zahl der Kerne kleine Amöben aus. Letztere sind Gameten, die paarweise kopulieren (Fig. 64). Ob die Gameten aus verschiedenen Cysten stammen, ist nicht beobachtet, doch spricht dafür der Umstand, daß in der Zygote die verschmelzenden Kerne verschiedene Größe aufweisen.

Die Amöbe scheint dieselbe kosmopolitische Verbreitung zu haben wie ihr Wirt, die Küchenschabe (Blatta [Periplaneta] orientalis). Sie findet sich daselbst nur in dem erweiterten Anfangsteile des Enddarmes und ist ohne pathogene Bedeutung für ihren Wirt.

Literatur.

Alexeieff, A., Sur les caractères cytologiques et la systématique des amibes du groupe Limax et des amibes parasites des vertébrés. Bull. Soc. Zool. de France, T. 37, Nr. 2, **1912**.

Baelz, E., Ueber einige neue Parasiten des Menschen. Berl. klin. Wochenschr., **1883**.

Bütschli, O., Beiträge zur Kenntnis der Flagellaten und einiger verwandter Organismen. Zeitschr. wiss. Zoolog., Bd. 30, **1878**.

Calkins, G. N., The fertilization of Amoeba proteus. Biol. Bull., Vol. 13.

Casagrandi, O., & Barbagallo, P., Entamoeba hominis s. Amoeba coli Loesch in: Ann. Igiene speriment., Vol. 7, Fasc. 1, **1897**.

Castellani, A., Note on a liver abscess of amoebic origin in a monkey. Parasitology, Vol. 1, **1908**.

[1] Chatton, E., Entamoebe et myxomycète d'un singe. Bull. Soc. Path. Exot., T. 5, Nr. 3, **1913**.

[2] — Protozoaires parasites des branchies des labres etc. Arch. Zool. exp. et gén., Sér. 5, T. 5, **1910**.

Chatton, E., & Lalung-Bonnaire, Amibe limax (Vahlkampfia n. g.) dans l'intestin humain. Bull. Soc. Path. Exot., Vol. 5, **1912**.

Councilman & Lafleur, Amoebic Dysenterie, in: John Hopkins Hospital Reports, Vol. 2, **1891**.

[1] Craig, C. F., A new intestinal parasite of man, Paramoeba hominis. Am. Journ. med. Sc., Vol. 132, **1906**.

[2] — Studies upon the Amebae in the Intestine of Man. Journ. inf. Diseases, Vol. 5, **1908**.

[3] CRAIG, C. F., Further observations on Paramoeba hominis, an intestinal parasite of man. Arch. Internal Medicine, Vol. 6, **1910**.

DOBELL, C. C., Researches on the intestinal protozoa of frogs and toads. Quart. Journ. of Micr. Sc., Vol. 53, **1909**.

DOFLEIN, Fr., Lehrbuch der Protozoenkunde. Jena, 3. Aufl., **1909**.

ELMASSIAN, M., Sur une nouvelle espèce Amibienne chez l'homme, Entamoeba minuta n. sp. Centralbl. f. Bakt. etc., I. Abt., Orig., Bd. 52, **1909**.

FANTHAM, Observation on the Parasitic Protozoa of the Red Grouse (Lagopus scoticus) with a Note on the Grouse Fly. Proc. Zool. Soc. London **1910**, p. 692—708.

GRASSI, B., Intorno ad alcuni protisti endoparassitici ed appartenenti alle classi dei flagellati, lobosi, sporozoi e ciliati. Atti Soc. Ital. Sc. nat. Milano, Vol. 24, **1882**.

[1] HARTMANN, M., Eine neue Dysenterieamöbe, Entamoeba tetragena Viereck. Syn. Entamoeba africana Hartmann. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, Beih. 5, **1908**.

[2] — Untersuchungen über parasitische Amöben. I. Entamoeba histolytica Schaudinn. Arch. f. Protistenk., Bd. 18, **1909**.

[3] — Ueber eine neue Darmamöbe, Entamoeba testudinis. In: Mem. Inst. Oswaldo Cruz., Vol. 2, **1910**.

[4] — Die Dysenterie-Amöben, in: PROWAZEK, Handb. d. pathog. Protozoen, Bd. 1, Leipzig **1911**.

[5] — Untersuchungen über parasitische Amöben. II. Entamoeba tetragena. Arch. f. Protistenk., Bd. 24, **1912**.

HARTMANN, M., & CHAGAS, C., Flagellatenstudien. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Vol. 2, **1910**.

HARTMANN, M., & NÄGLER, K., Kopulation bei Amoeba diploidea etc. Sitz.-Ber. Ges. Naturf. Freunde Berlin **1908**.

HARTMANN, M. & v. PROWAZEK, S., Blepharoplast, Caryosom und Centrosom. Arch. f. Protistenk., Bd. 10, **1907**.

HARTMANN, M., & WITHMORE, E., Untersuchungen über parasitische Amöben. III. Entamoeba coli. Arch. f. Protistenk., Vol. 24, **1912**.

[1] HUBER, Diskussion. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 43, S. 1609, **1906**.

[2] — Untersuchungen über Amöbendysenterie. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 67, **1909**.

v. JANICKI, C., Ueber Kern und Kernteilung bei Entamoeba blattae. Biol. Centralbl., Bd. 29, **1909**.

[1] JÜRGENS, Zur Kenntnis der Darmamöben und der Amöbenenteritis. Veröffentl. a. d. Geb. des Militärsanitätswesens, **1902**, H. 20.

[2] — Die Amöbenenteritis und ihre Beziehungen zur Dysenterie. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap., Bd. 4, **1907**.

KARTULIS, Ueber pathogene Protozoen bei dem Menschen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 13, **1893**.

KOIDZUMI, M., On a new parasitic Amoeba, Entamoeba nipponica, found in the intestine of Japanese. Centralbl. f. Bakt. etc., I. Abt., Orig., Bd. 51, **1909**.

LESAGE, A., Note sur les Entamibes dans la dysentérie amibienne des pays chauds. Bull. de la Soc. de Path. exotique, T. 1, **1908**.

v. LEYDEN & LÖWENTHAL, Entamoeba buccalis PROW. bei einem Fall von Carcinom des Mundbodens. Charité Annalen, Jahrg. 29, **1905**.

LIEBETANZ, Die parasitischen Protozoen des Wiederkäuermagens. Berliner tierärztl. Wochenschr., **1905**, Nr. 18.

LOESCH, Massenhafte Entwickelung von Amöben im Dickdarm. Virchows Arch., Bd. 65, **1875**.

LÜHE, M., Generationswechsel bei Protozoen. Schriften physik.-ökonom. Gesellsch. Königsberg, Bd. 40, **1908**. Anm. S. 421.

MC CARRISON, R., Amoeba in intestines in cases of goitre in Gilgit. Quart. Journ. Micr. Sc., Vol. 53, **1909**.

MERCIER, L., Contribution à l'étude de l'Amibe de la Blatte (Entamoeba blattae Bütschli). Arch. f. Protistenk., Bd. 20, **1910**.

NÄGLER, Entwickelungsgeschichtliche Studien über Amöben. Arch. f. Protistenk., Bd. 15, **1909**.

NOC, F., Sur la dysentérie amibienne en Cochinchine. Ann. Inst. Pasteur, T. 23, **1909**.

NÖLLER, W., Entamoeba aulastomi n. sp. Arch. f. Protistenk., Bd. 24, **1912**.

POPOFF, M., Ueber den Entwickelungszyklus von Amoeba minuta n. sp. Anhang: Ueber die Teilung von Amoeba spec. Arch. f. Protistenk., Bd. 22, **1911**.

POSNER. Ueber Amöben im Harn. Berl. klin. Wochenschr., Bd. 30, 674, **1893**.

[1] v. Prowazek, S., Entamoeba buccalis n. sp. Arb. Kais. Ges.-Amt., Bd. 21, **1907**.
[2] — Beitrag zur Entamoebafrage. Arch. f. Protistenk., Bd. 22, **1911**.
[3] — Entamoeba. Ebd., Bd. 25, **1912**.
Ruge, R., Amöbenruhr, in: Menses Handb. f. Tropenkrankh., Bd. 3, **1906**.
[1] Schaudinn, F., Ueber den Zeugungskreis von Paramoeba eilhardi. Sitzber. Akad. Wiss. Berlin, **1896**, SS. 31—41.
[2] — Untersuchungen über die Fortpflanzung einiger Rhizopoden. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 19, **1903**.
Schuberg, A., Die parasitischen Amöben des menschlichen Darmes. Centralbl. f. f. Bakt. etc., Bd. 13, **1893**.
Schubotz, H., Beiträge zur Kenntnis der Amoeba blattae und A. proteus. Arch. f. Protistenk., Bd. 6, **1905**.
[1] Smith, Th., An infectious disease among turkeys by Protozoa. N. S. Dep. Agr. Bur. Anim. Industry, Bull. 8, **1895**.
[2] — Intestinal amoebiasis in the domestic pig. Journ. med. Res., Vol. 23, **1910**.
[1] Viereck, H., Ueber Amöbendysenterie. Med. Klin., **1906**.
[2] — Studien über die in den Tropen erworbene Dysenterie. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., Bd. 11, Beih. 1, **1907**.
[1] Walker, E. L., The parasitic amoebae of the intestinal tract of man and other animals. Journ. med. Res., Vol. 17, **1908**.
[2] — A comparative study of the amoebae in the Manila water supply, in the intestinal tract of healthy persons, and in amoebic dysentery, Philip. Journ. Sc., Vol. 6, **1911**.
v. Wasielewski, Th., & Hirschfeld, L., Untersuchungen über Kulturamöben. Abhandl. d. Heidelb. Akad. d. Wiss., Abh. 1, **1910**.
Wenyon, C. M., Observations on the Protozoa in the Intestine of Mice. Arch. f. Protistenk., Suppl. 1, **1907**.
[1] Werner, H., Studien über pathogene Amöben. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, Beih. 11, **1908**.
[2] — Entamoeba coli. In: Prowazek, Handb. d. pathog. Protozoen, I, **1911**.
[1] Withmore, E. R., Parasitäre und freilebende Amöben aus Manila und Saigon und ihre Beziehungen zur Dysenterie. Arch. f. Protistenk., Bd. 23, **1911**.
[2] — Studien über Kulturamöben aus Manila. Ebenda.

VIII.

Die Amöbendysenterie*).

Von

Prof. Dr. **Kartulis**
Alexandria.

Mit 1 Tafel und 5 Figuren im Text.

I. Historisches und Krankheitsbegriff.

Schon in den alten Schriften der ägyptischen und indischen Medizin trifft man das Bild der Dysenterie. Ob im Papyrus Ebers unter dem Namen Aaa die Dysenterie gemeint war, ist nicht mit Sicherheit zu beantworten, jedoch der in den sanskritischen Schriften beschriebenen Krankheit „Atisar" entspricht vollkommen das dysenterische Krankheitsbild. Die Verbreitung der Krankheit und die richtige Beschreibung des akuten Stadiums „Ama-apuka" und des chronischen „Pakitsar" passen genau auf die Amöbendysenterie. Auch in den Schriften des griechischen Altertums war die Krankheit bekannt. Ob es sich bei allen Fällen um die Amöbenform gehandelt hat, ist unmöglich zu sagen. Die zuerst von Herodot als Kriegsseuche erwähnte „Δυσεντερία" muß wohl der epidemischen Form angehört haben. „ἐπιλαβών δὲ λιμὸς τὸν στρατὸν καὶ δυσεντερίη καθ᾽ ὁδὸν ἔφθειρε"; dagegen ist in dem von dem Altmeister Hippokrates geschilderten Krankheitsbilde mit Sicherheit die tropische Amöbendysenterie wiederzuerkennen: „νοσεῖ δὲ τὸ ἔντερον καὶ ξύεται καὶ ἑλκοῦται, γίνεται δὲ αὕτη ἡ νοῦσος ὡς μακρὴ καὶ πολύπονος καὶ θανατώδης, καὶ ἢν μὲν ἔτι τοῦ σώματος ἰσχίοντος θεραπεύηται, ἐλπίς διαφυγεῖν, ἢν δὲ ἤδη ἐκτετηκότος καὶ τῆς κοιλίης παντάπασιν ἑλκουμένης ζωῆς οὐδεμία ἐλπίς". „Es erkrankt der Darm, schürft ab und verschwärt; die Krankheit dauert lange, ist qualvoll und tödlich. Und wenn Pflege dem noch kräftigen Körper zuteil wird, ist Hoffnung durchzukommen; ist er aber schwach und der Darm ganz verschwärt, dann ist keine Hoffnung auf Erhaltung des Lebens." Aus den späteren Autoren des griechischen und römischen Altertums wurden zwar Unterschiede zwischen „Lienteria, Dysenteria und Tenesmus" gemacht, jedoch handelt es sich oft um ein und dieselbe Krankheit in ihren besonderen Erscheinungen (vgl. Gal. XVIII A. 6). Seither, bis zu der neuesten Zeit, wird die Krankheit als Dysenterie genannt und spielt in der mittelalterlichen Literatur als Volks-Kriegsseuche eine Rolle.

*) Synonyme: Tropische Dysenterie. Amöbenruhr, Amöbenenteritis, Amoebiasis, Dysenterie amibienne, Amoebic Dysentery.

Die Amöbendysenterie ist ein Krankheitsbegriff der neuen Zeit. Bis vor wenigen Jahren noch faßte man unter dem gemeinsamen Begriffe der „Dysenterie“ oder „Ruhr“ immer mehrere verschiedene Komplexe von Erkrankungserscheinungen zusammen, welche sich klinisch durch quantitativ geringfügige, aber sehr häufige, von Leibschmerzen und Stuhldrang begleitete, blutig-schleimige Ausleerungen, und nach dem anatomisch-pathologischen Bilde durch katarrhalische Entzündung, Diphtherie, Croup oder Verschwärung der Dickdarmschleimhaut kennzeichneten. Nach der örtlichen und zeitlichen Verbreitung der Krankheit war man allmählich übereingekommen, die Dysenterie in verschiedene klinische Formen einzuteilen, und zwar in epidemische, endemische (tropische) und sporadische Dysenterie; andererseits unterschied man nach dem pathologisch-anatomischen Bilde katarrhalische, diphtheritische, ulzerative usw. Dysenterie.

Gemäß der Verschiedenartigkeit der Ruhr, sowohl nach dem klinischen Befunde wie nach dem pathologisch-anatomischen Befunde, wurden auch verschiedene ursächliche Momente angenommen; man hat die Wandelbarkeit der Symptome und der pathologisch-anatomischen Veränderungen auf verschiedene mechanische, chemische und parasitäre Noxen zurückzuführen gesucht, ohne indes die Dysenteriefrage weiter zu fördern, oder die verschiedenen Ruhrformen in jedem Falle scharf voneinander unterscheiden zu können. Mit dem Vorschreiten in der bakteriologischen Forschung und nach der Entdeckung von spezifischen Erregern bei anderen Infektionskrankheiten gewann auch die parasitäre Theorie für die Aetiologie der Dysenterie an wissenschaftlichen Grundlagen.

Schon lange vor den Kochschen Entdeckungen war das Vorkommen von „Amöben“ im menschlichen Darm bekannt. Lambl in Prag hat im Jahre 1859 im zähen Schleime des Dünndarms und Ileums eines an Enteritis verstorbenen Kindes Gebilde gefunden, welche aus einer homogenen Substanz mit einem oder zwei helleren Fleckchen (Bläschen) bestanden. Ihre Größe betrug 0,0045 bis 0,0062 mm. Sie zeigten in der Ruhe rundlich-ovale Form, konnten aber durch Ausstrecken von Fortsätzen sehr vielfach ihre Gestalt ändern. Lambl bezeichnete sie als Amöben. Später fand Lambl dieselben Organismen bei vielen anderen Fällen von dysenterischen Diarrhöen und betonte, daß ihre pathogene Bedeutung bei Darmaffektionen der Kinder nicht unterschätzt werden dürfte. Lambl war also der erste, welcher „Amöben“ bei einer besonderen Form von dysenterischem Prozeß gesehen und beschrieben hat. Im Jahre 1875 erfolgte eine Mitteilung von Loesch über das Vorkommen von „Amöben“ im menschlichen Darmkanale bei einem Falle von Dysenterie in St. Petersburg. Loeschs Patient, ein Bauer, litt seit längerer Zeit an profuser Diarrhöe; in den Schleimklümpchen der Stühle fanden sich monatelang Amöben. Die Zahl der gefundenen Amöben war enorm, 150—160 in einem Gesichtsfeld bei 500-facher Vergrößerung. Als der Tod des Kranken erfolgte (nach Pleuritis und käsiger Pneumonie), ergab die Obduktion im unteren Drittel des Ileums und im oberen Teil des Colons frische diphtherische Schorfe und frische Schleimhautgeschwüre, im übrigen Colon in Verheilung begriffene Geschwüre und eine Anzahl von Schleimcysten. Die Amöben waren einige Zeit vor dem Tode aus den Faeces verschwunden. Loesch glaubte übrigens nicht, daß die Amöben die Erreger der

Krankheit wären, er nimmt vielmehr an, daß sie die Darmentzündung durch den von ihnen beständig ausgeübten mechanischen Reiz unterhielten und durch ihre unausgesetzten Bewegungen nicht in Heilung kommen ließen.

Befunde von Darmamöben bei Cholera und anderen Darmkrankheiten wurde 1870—1871 von Lewis und Cunningham und 1875 von Cunningham gemacht. Ueber analoge Befunde bei verschiedenen pathologischen Zuständen des Darmes und auch bei Gesunden berichteten später Grassi, Normand und Perroncito und, bei chronischer Enteritis der Aegypter, Verfasser. Keiner dieser Forscher hat jedoch die Amöben im Gewebe des Darmes selbst gesehen oder auch nur gesucht. Robert Koch war der erste, der 1883 diese Parasiten bei mehreren Dysenteriefällen in Aegypten und Indien in charakteristischer Lagerung in den tieferen Partien der Darmwandung konstatierte und damit ihre ätiologische Rolle zur Dysenterie zum ersten Mal auf eine sichere Basis stellte. Bald darauf gelang es dem Verfasser, in den frischen Ausleerungen von 150 Dysenteriefällen die Amöben im lebenden Zustande zu sehen und die grundlegenden Kochschen Befunde im Gewebe der Darmwand bei 12 anderen Fällen zu bestätigen; andererseits ergaben Kontrolluntersuchungen, daß diese Parasiten bei anderen Darmerkrankungen, sowohl in den Faeces als auch in der Darmwand ganz fehlten. Auf Grund dieser konstanten Befunde bei echter Dysenterie glaubte schon damals Verfasser berechtigt zu sein, die Amöben als Ursache der tropischen Dysenterie anzusprechen. Alsdann mehren sich die Berichte über diesen Gegenstand, die teils die Ansichten vom Verfasser bestätigen, teils auch bekämpfen. Hlava in Prag fand auch bei 60 Fällen von Ruhr in den Ausleerungen Amöben. Vor allem aber gewährten die seitens Verfassers (1887) erhobenen Befunde von lebenden Amöben im Eiter und in den Wandungen der postdysenterischen Leberabszesse für die ätiologische Bedeutung dieser Parasiten bei der Dysenterie eine wesentliche neue Stütze.

Councilman & Lafleur (1891) bestätigten auf Grund genauer Untersuchung von Dysenteriefällen in Amerika das Vorhandensein der Dysenterieamöben in den Ausleerungen und in den erkrankten Partien des Dickdarmes, sowie im Eiter und in der Wandung der postdysenterischen Leber- und Lungenabszesse. Osler, Lafleur, Simon, Lutz, Dock, Musser, Stengel, Eichberg, Fenoglio u. a. bringen weitere positive Befunde aus Nord- und Südamerika bzw. aus Italien, Cohen und Nasse aus Oesterreich und Deutschland. Zu der gleichen Schlußfolgerung kamen gleichfalls Kovács (Dysenteriefälle aus Batavia bzw. Kalkutta) und Kruse & Pasquale (1893, ausführliche Untersuchungen über die ägyptische Dysenterie).

Andererseits fand die Amöbentheorie bei einer Reihe von Forschern heftigen Widerspruch. — Grassi, welcher, wie erwähnt, Amöben nicht nur bei verschiedenen Krankheiten, sondern auch bei Gesunden gefunden hat, leugnet entschieden, wie übrigens auch Cunningham, daß sie die Ursache der Dysenterie sein können. Selbst Loesch, wenn auch indirekt, trat durch seinen Schüler Massiutin als Gegner der Amöbentheorie auf. Massiutin fand Amöben bei 6 Fällen, von welchen einer an chronischer Dysenterie, zwei an chronischem, einer an akutem Darmkatarrh und einer an Typhus litten. Dagegen gelang es ihm nicht, sie in einem Falle von akutem

Dickdarmkatarrh mit blutigem Stuhle nachzuweisen, woraus er schloß, daß die Amöben wohl Darmreizung hervorrufen können, es aber dahingestellt sein läßt, ob sie die spezifischen Erreger einer besonderen Darmkrankheit werden können. Schuberg unterwarf die bis dahin (1893) gemachten Veröffentlichungen über diesen Gegenstand einer ausführlichen Besprechung und kam zu der Schlußfolgerung, daß die bis dahin veröffentlichten Versuche nicht einwandfrei genug seien, als daß man es wagen dürfte, auch nur ein vorläufiges Urteil in bejahendem Sinne darauf zu gründen, und daß es unangebracht wäre, mit Bestimmtheit zu behaupten, daß die parasitischen Amöben des Menschen „verschiedenen Arten“ angehören, oder gar eine derselben als „Amoeba dysenterica“ zu bezeichnen.

Celli & Fiocca (1895) und später Celli allein (1896) kamen auf Grund ihrer Untersuchungen über die Biologie der Amöben und über die Aetiologie des Dysenterie zu der Anschauung, daß die Amöben überhaupt in keinem ätiologischen Zusammenhange mit der Dysenterie stehen, sondern daß ein von Celli isolierter Bacillus die wahre Ursache dieser Krankheit sei.

Man sieht sofort aus diesen gegen die Amöbentheorie ins Feld geführten Ausführungen, daß unter dem Namen „Dysenterie“ seitens verschiedener Forscher durchaus kein einheitlicher Prozeß verstanden wurde, während die ätiologische Bedeutung der „Amöben“ natürlich nur für eine bestimmte charakterisierte Form der Dysenterie (die tropische endemische oder „Amöbendysenterie“) besteht; andererseits mag es vorgekommen sein, daß selbst Zoologen von Fach die verschiedenartigen Amöben mit der Dysenterieamöbe fälschlich zusammengeworfen haben.

Eine differentialdiagnostisch verwertbare Charakteristik für die spezifisch pathogenen Dysenterieamöben — im Gegensatz zu äußerlich ähnlichen Formen — war erst durch den positiven Ausfall des Tierexperimentes gegeben (intrarectale Einspritzung bei Katzen); die Uebertragung der Dysenterie gelang auf diese Weise nicht nur mittels dysenterischem Stuhlgang, sondern auch bei Verwendung von amöbenhaltigem aber bakterienfreiem Leberabszeßeiter, — das Experimentum crucis für die ausschließliche ätiologische Bedeutung der Dysenteriemöbe. Einschlägige Beiträge hierzu haben geliefert Kruse und Pasquale, Kovács, Manner, Quincke & Ross, Sorgo, Roemer, Harris, Jürgens, Schaudinn, Boas, Flexner, Gross, Jäger, Deycke, Ruge, Rogers, Hartmann, Werner, Craig, Strong-Clegg, Muscrave, Brown, Viereck, Marchoux, Dopter u. a. und zur weiteren Klärung der Dysenteriefrage beigetragen. Ferner ist durch die Entdeckung des Erregers der bacillären Dysenterie von Shiga in Japan (1898), von Kruse in Deutschland (1900) und Flexner in Manila (1900) die Dysenterie vorläufig in zwei große Gruppen, in die Amöbendysenterie und in die bacilläre Dysenterie streng gesondert, und damit eo ipso das Fehlen der Amöben bei bacillären Form der Dysenterie hinreichend erklärt.

II. Aetiologie.

a) Geographische Verbreitung.

Die Heimat der Amöbendysenterie liegt in den Tropen; jedoch herrscht sie in gleicher Weise, wenn auch in der Regel nicht in so

ausgedehnter Verbreitung, in subtropischen und gemäßigten Klimaten. Als Hauptherde der Krankheit gelten Afrika, Ostasien und Südamerika. Genaue vergleichende Berichte über die Verbreitung der Amöbendysenterie in den heißen Klimaten existieren nicht; obwohl es sicher erscheint, daß sie überall in den Tropen vorkommt, fehlen vorderhand noch aus vielen Gegenden die wissenschaftlichen Beweise der Amöbennatur der Krankheit. Aus den vorliegenden Berichten aber geht mit großer Wahrscheinlichkeit hervor, daß es sich in den endemischen Herden der warmen und gemäßigten Zonen überall nur um die „tropische" oder die Amöbendysenterie handelt. Man findet solche Herde in der europäischen Türkei, in Kleinasien, in Griechenland (vgl. Verf. u. Deycke) und auf der türkisch-griechischen Inselkette, in Rumänien, im südlichen Italien (vgl. Celli u. a.) und Frankreich sporadisch auch in kälteren Klimaten, wie in Böhmen, Deutschland (vgl. Quincke & Roos, Boas, Jäger) und im europäischen Rußland (vgl. Massiutin). Nur aus Großbritannien*), Skandinavien, Spanien und Portugal sind bis jetzt keine Fälle von Amöbendysenterie berichtet worden.

Auf Afrika herrscht die Amöbendysenterie in endemischen Herden in allen Küstenländern des Nordens, insbesondere über das ganze Küstengebiet von Algier, Marokko, Tunis, Tripolis und Aegypten. In Aegypten tritt die Dysenterie im Delta häufiger und in schweren Formen auf als in Mittel- und Oberägypten; jedoch weiter südwärts im Sudan und im Gebiete der großen Seen nimmt sie an Heftigkeit zu. In Westafrika trifft man ähnliche Verhältnisse der Verbreitung der Krankheit wie in Nordafrika; es sind namentlich Senegal, Sierra Leone, Oberguinea samt der Gold- und Sklavenküste und bis zu den an der Mündung des Niger liegenden Ländern, die von der Krankheit heimgesucht werden. Von Gaboun und Kamerun bis zum Kap Lopez, in Guinea, der Kongoküste bis stromaufwärts soll die Krankheit seltener vorkommen. In Ostafrika nebst den zugehörigen Inseln herrscht die Krankheit gleichfalls in endemischer Form. Was das asiatische Festland anbetrifft, so sind hier zwei Hauptherde der Amöbendysenterie zu verzeichnen, und zwar das Küstengebiet von Arabien nebst rotem Meer, Golf von Aden und persischem Meerbusen einerseits und Indien und Ostasien andererseits. Sowohl in Nordindien als auch in Hinterindien und auf den Inseln des indischen Archipels tritt die Krankheit in großer Heftigkeit auf. In Cochinchina, Anam, Tonkin und Siam herrscht sie gleichfalls in endemischer Form. An den Küsten von China, insonderheit in Hongkong, Amoy und Shanghai gelten ähnliche Verhältnisse. Auf den Malaischen Inseln, Sumatra, Java und Celebes, kommt die Amöbendysenterie endemisch vor.

Auf dem Japanischen Inselreiche ist das Vorkommen von der Amöbendysenterie besonders in der gemäßigten Klimazone im Binnenlande konstatiert. Sonst kommen Fälle überall sporadisch vor. Die Insel Formosa jedoch ist mit Amöbenruhr verseucht.

Ueber Süd- und Zentralamerika wissen wir aus älteren Mitteilungen, daß überall des südamerikanischen Festbodens die Krank-

---

*) Anmerkung bei der Korrektur. Ein Fall von autochthoner Amöbenruhr ist letzthin in Edinburg von Major Marshall beobachtet worden. Edinb. med. Journal, March 1912.

heit sehr heftig auftrete; sichere Nachrichten besitzen wir jedoch in bezug auf die Amöbennatur der Krankheit bis jetzt nur aus Brasilien und Mexiko. Auf nordamerikanischem Boden bieten Nord- und Südcarolina und Galveston endemische Herde von der Krankheit. Sporadisch tritt die Amöbendysenterie jedoch auch sonst in den Vereinigten Staaten (Newyork und Baltimore) auf. Auf den Ppilippinen gilt die Amöbenruhr als eine der schlimmsten Seuchen. In Polynesien und im tropischen Australien herrscht die Amöbenruhr endemisch und wird von großer Sterblichkeit begleitet. Eine Epidemie von Ruhr auf den Fidschi hat sich als Amöbenruhr erwiesen. Epidemien von Amöbenruhr sind auch in den europäischen Ansiedelungen von Neu-Guinea und Neu-Kaledonien beobachtet worden.

b) Klimatische und jahreszeitliche Verhältnisse.

Der Charakter der Amöbendysenterie ist vornehmlich, wie erwähnt, ein endemischer. Sie herrscht in bestimmten Ortschaften das ganze Jahr durch und greift um sich insonderheit in der heißen Jahreszeit und unter ungünstigen räumlichen und zeitlichen Bedingungen. Wie andere Infektionskrankheiten mit ähnlicher Uebertragung des Ansteckungsstoffes, z. B. Typhus, die bacilläre Ruhr u. a., kann auch die Amöbendysenterie, namentlich bei Menschenanhäufungen, Kriegszügen usw., einen epidemischen Charakter annehmen, wie z. B. im napoleonischen Feldzuge nach Aegypten, welcher von 56475 Mann 2468 Opfer an Ruhr und nur 1689 an Pest gefordert hat.

Die Pilgerschaft von Mekka mit ihren ungünstigen klimatischen und hygienischen Verhältnissen bietet ein klassisches Beispiel zu dem epidemischen Auftreten der Amöbendysenterie. Bekanntlich stammt der größte Teil der Pilger aus Gegenden, in welchen die Amöbendysenterie heimisch ist; es ist daher nicht zu verwundern, daß die Dysenterie häufig durch infizierte Pilger nach dem Hedjaz verschleppt wird, und daß auch in Mekka selbst viele Sterbefälle an Dysenterie vorkommen. Andererseits erfolgt das epidemische Auftreten der Krankheit auch mit Vorliebe in der Zeit der Rückkehr der Pilger nach den Quarantänstationen des roten Meeres. Frühere Beobachter glaubten, daß es sich hierbei um eine eigene Darmerkrankung („Pilgerdiarrhöe") handele. Ohne diese Frage schon endgültig entscheiden zu wollen, läßt sich doch jetzt schon soviel sagen, daß nach den durch den Präsidenten des internationalen Gesundheitsrates in Aegypten, Herrn Dr. Ruffer und unter seiner Leitung in den letzten Jahren angestellten Untersuchungen die echte Amöbendysenterie neben der bacillären Form unter den Pilgern häufig vorkommt.

Bezüglich der klimatischen, jahreszeitlichen Temperatur-, Luft- und Bodenfeuchtigkeitseinflüsse auf die Krankheit liegen die Verhältnisse im allgemeinen ähnlich wie bei anderen Infektionskrankheiten mit gleichem Ansteckungsmodus. Am häufigsten erfolgen die meisten Erkrankungsfälle in den heißen Klimaten im Spätsommer und im Herbste. In Ostindien z. B. kamen im Jahre 1878 die meisten Erkrankungsfälle bei den europäischen Truppen im September (314) und die wenigsten im März (186) vor. Im Jahre 1891 entfielen in Bengal, Madras und Bombay die meisten Krankheitsfälle auf das letzte Vierteljahr, die wenigsten auf das erste. Aehnliche Verhältnisse herrschen nach den statistischen Berichten in Senegal und Aegypten.

c) Statistisches.

Eine genaue Statistik über Morbidität und Mortalität der Amöbendysenterie ist vorläufig verfrüht, zumal es noch in vielen Ländern üblich ist, einerseits die Dysenterie mit anderen Darmkrankheiten zu identifizieren und andererseits Todesfälle infolge von Komplikationen der Dysenterie nicht mehr unter der Rubrik der Dysenterie anzuführen. Indessen werden ein paar Zahlen hier genügen, um die noch enorme Sterblichkeit an Dysenterie in den heißen Ländern zu zeigen. In Aegypten z. B. wird die Sterblichkeit an Ruhr nur von derjenigen durch Darmerkrankungen der Kinder und durch Tuberkulose, und in Indien wird sie nur von derjenigen an „Fiebern" übertroffen.

In Aegypten gab es im Jahre 1886 bei einer Bevölkerung (von den größeren Städten des Deltas) von 1156146 Einwohnern 73773 Sterbefälle, wovon 5181 der Dysenterie erlegen sind. Unter 182 Millionen Einwohnern Indiens starben im Jahre 1878 $2^1/_4$ auf 1000 an Ruhr und Diarrhöe. Auch in anderen tropischen und subtropischen Ländern ist die Sterblichkeit an Ruhr eine sehr große, obwohl in den letzten Jahren wenigstens bei Europäern eine Abnahme hieran wahrzunehmen ist.

d) Uebertragung.

Die genaueren Verhältnisse der Uebertragungsweise der Amöbendysenterie auf den Menschen sind vorderhand auf Vermutungen angewiesen. Durch die tägliche Erfahrung wissen wir jedoch, daß das Wasser und die mit diesem in Zusammenhang kommenden Nahrungsmittel eine große Rolle als Träger der Infektion spielen.

Daß übrigens auch Fliegen und andere Insekten die Infektion durch Uebertragung der Krankheitskeime vermitteln können, läßt sich leicht begreifen. Dafür sprechen Erkrankungsfälle von Personen, bei welchen die Aufnahme infizierten Wassers oder verdächtiger Nahrungsmittel ausgeschlossen werden kann.

III. Ueber die „Dysenterieamöben"*).

Bis vor kurzem hielt man die von Schaudinn genannte Entamoeba histolytica als den alleinigen Erreger der Amöbendysenterie. Die Untersuchungen jedoch von Viereck & Hartmann haben zu der Ueberzeugung geführt, daß noch eine andere Species, die Entamoeba tetragena das gleiche klinische und pathologisch-anatomische Bild der Amöbendysenterie hervorruft, wie die Entamoeba histolytica. Und wenn, wie es jetzt Hartmann für wahrscheinlich hält, die Entamoeba tetragena mit der Entamoeba histolytica identisch ist, so ist Dofleins Vorschlag auf den alten Namen der „Entamoeba dysenteriae" (zuerst von Verfasser [1889**)] als „Dysenterieamöbe", später [1891] von Councilmann & Lafleur***), als „Amoeba dysenteriae") zurück-

*) Um Wiederholungen zu vermeiden verweise ich auf die vorstehende lichtvolle Arbeit von Herrn Prof. Dr. Max Hartmann „Ueber die Morphologie und Systematik der Amöben".

**) Kartulis, Ueber weitere Verbreitungsgebiete der Dysenterie-Amöbe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 7, Nr. 2, S. 54.

***) Councilmann & Lafleur, Amoebic Dysentery. John Hopkins Hospital reports, Vol. 2, 1891.

zukommen, als gerechtfertigt zu betrachten, obwohl, wie HARTMANN richtig bemerkt, „diese Autoren keine erkennbare morphologische Charakteristik der Amöben gegeben haben". Wir nehmen deshalb jetzt zwei Species von Dysenterieamöben an.

1) die Entamoeba histolytica (SCHAUDINN) und
2) die Entamoeba tetragena (VIERECK).

1) Die Ent. dysenteriae ist im ruhenden Zustande von runder, ovaler oder auch birnenförmiger Gestalt. Ihre Größe schwankt zwischen 12—30 μ — mit ausgestreckten Pseudopodien bis 50 μ. An ihrer Leibessubstanz unterscheidet man das gekörnte Protoplasma und das stark lichtbrechende strukturlose Ektoplasma. Sie besitzt einen Kern, der häufig exzentrisch, seltener in die Mitte gelagert ist, im Durchschnitt 5—7 μ mißt und mit einem, wenn auch nicht immer sichtbaren, Karyosom versehen ist. Der Kern ist rund, manchmal aber auch oval. Eine pulsierende Vakuole besitzt die Entamoeba histolytica nicht. (Fig. 4 u. 5.) In gefärbten Präparaten gewahrt man oft ein wabiges Aussehen des Zelleibes, welches den Eindruck von Vakuolen macht und von verschiedenen Beobachtern auch in der Tat

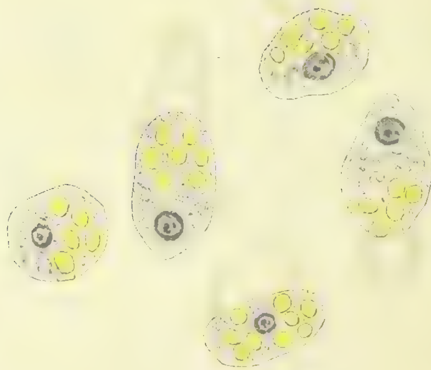


Fig. 1. Dysenterieamöben aus dem frischen Stuhl in Bewegung. Halbschematisch.

schon in diesem Sinne gedeutet worden ist. Ein Unterschied zwischen Entoplasma und Ektoplasma ist bei ruhenden Exemplaren oft, aber nicht immer wahrnehmbar, erst bei Gestaltveränderungen der Amöbe tritt das Ektoplasma durch sein hellglänzendes Aussehen hervor. Das Entoplasma enthält, abgesehen von aufgenommenen Nahrungsstoffen verschiedenen Ursprunges (insonderheit Blutkörperchen, seltener Eiterzellen, Bakterien, Bastformen u. dgl.), ein feinkörniges Protoplasma. Von den aufgenommenen Fremdkörpern wird oft die Amöbe so vollgepfropft, daß es unmöglich wird, den Kern oder das Protoplasma zu unterscheiden. Wie überhaupt alle Amöben wird auch die Entamoeba histolytica gekennzeichnet durch ihre

Beweglichkeit und die Gestaltsveränderung ihrer Leibessubstanz. Die aktiven Bewegungen beginnen an einer beliebigen Stelle des Entoplasmas, und zwar von dem körnigen Inhalte nach der Peripherie. Es entsteht daraus plötzlich eine wellenartige Strömung,

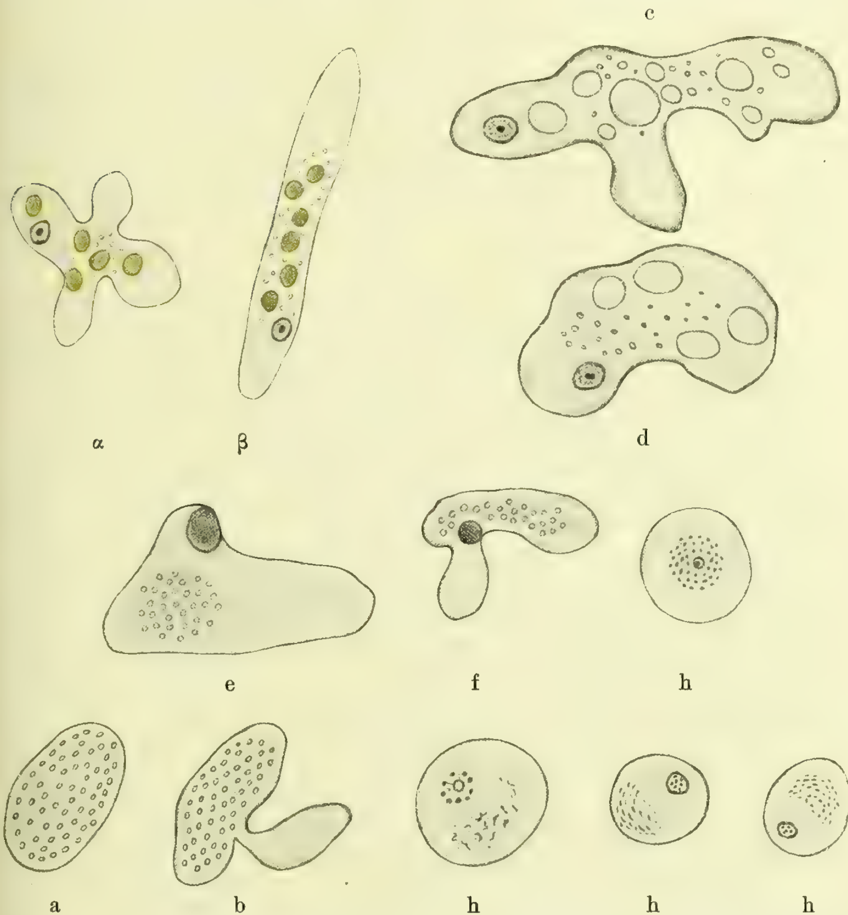


Fig. 2. a—f Dysenterieamöben aus einem Leberabszeß. In verschiedenen Bewegungen. h Ruhende oder tote Amöben. α, β Dysenterieamöben aus einem anderen Leberabszeß mit Erythrocyteninhalt.

die sich als stumpfer, stark lichtbrechender Höcker (Pseudopodien) ausstreckt und wieder einzieht. Es können jedoch gleich zwei oder manchmal mehrere ähnliche Höcker nach derselben oder nach verschiedenen Richtungen erfolgen. Die Pseudopodien sind von verschiedener Größe und verschiedener Beweglichkeit, die Substanz derselben ist ursprünglich hyalin, jedoch bald ändert sich das Bild, indem der körnige Inhalt des Entoplasmas und mit ihm die Blutkörperchen und sonstigen Einschlüsse in die Pseudopodien hineinfließen.

Auf diese Weise bewegt sich der ganze Zellleib der Amöbe durch die fortgesetzten Gestaltveränderungen allmählich vorwärts kriechend.

Die Schnelligkeit der Gestaltveränderung und der Ortsbewegungen der Amöbe ist verschieden. Sie ist abhängig von der Zeit ihrer Ausstoßung aus dem menschlichen Darme, von der äußeren Temperatur und anderen Umständen. Ist der Parasit erst seit kurzer Zeit ausgeleert und findet die Untersuchung im warmen Raume statt, so sind die Bewegungen der Amöbe sehr lebhaft. Es kommen Amöben vor, welche in einer Minute 10—20mal Gestaltveränderungen ausführen und in nur wenigen Sekunden aus dem Gesichtsfelde verschwinden. Ein Zusatz von reiner physiologischer Kochsalzlösung begünstigt die Lebhaftigkeit der Bewegungen. Indes kommt es vor, ohne einen bekannten Grund, daß auch bei gewöhnlicher Zimmertemperatur, sogar manchmal auch bei niederen Temperaturen, die Amöben ihre Lebhaftigkeit bewahren. Nicht selten hören die Gestaltsveränderungen zeitweise auf, man glaubt schon die Amöbe tot, als sie sich wieder lebhaft zu bewegen anfängt.

Ueber die Ernährungsvorgänge der Dysenterieamöbe ist wenig bekannt. Vermutlich ernährt sich die Amöbe aus Blutkörperchen und bedient sich zur Nahrungsaufnahme ihrer Pseudopodien. Jürgens hält für wahrscheinlich, daß die Nahrungsaufnahme durch Osmose und Diffusion geschieht. Die Verdauung und das allmähliche Verschwinden des im Zellleibe der Amöbe aufgenommenen Nahrungsmateriales kann man oft unter dem Mikroskop verfolgen (besonders deutlich an eingeschlossenen Blutkörperchen zu beobachten), wo dann schließlich nur eine rötliche Verfärbung des Zellleibes der Amöbe zurückbleibt.

Das Absterben unserer Amöbe erfolgt unter allmählicher Verlangsamung ihrer Bewegungen, indem die Vorstreckung der Pseudopodien träger als zuvor vor sich geht und nach längeren Ruhepausen endlich jede Bewegung aufhört. Im Tode nimmt die Amöbe eine rundliche Gestalt an. Der körnige Inhalt des Entoplasmas wird allmählich undeutlicher, eine Sonderung des Ektoplasmas vom Entoplasma ist nicht mehr wahrzunehmen, während der Kern mit seinen Binnenkörperchen noch längere Zeit sichtbar werden kann. Endlich verschwindet der Rest des im Amöbenleibe vorhandenen Inhaltes und von dem Parasit bleibt nur mehr eine kleine strukturlose Kugel übrig. Solche Amöbenreste findet man namentlich im Eiter von alten postdysenterischen Leberabszessen in großer Anzahl.

Ueber die Lebensgeschichte der Entamoeba dysenteriae (E. histolytica und E. tetragena) vgl. Hartmann.

In der letzten Zeit sind Amöben auch bei anderen Krankheiten beobachtet worden. Menotier fand sie bei einem Fall von Salpingitis und William & Barris bei einem Ovarialabszeß. Letzterer Fall erfolgte nach Amöbendysenterie. Im Abszeßeiter wurden massenhaft Amöben gefunden.

IV. Technik der Amöbenuntersuchung,

a) Untersuchung im lebenden Zustande.

Die dysenterischen Stuhlausleerungen bieten im ersten Stadium der Erkrankung ein charakteristisches Aussehen. Sie bestehen aus geringfügigen Massen von Schleim, der entweder ganz blutig gefärbt oder nur hier und da mit Blut vermengt ist. Oft erscheinen die entleerten Faeces himbeergeleeähnlich, behalten aber ihre schleimige Konsistenz. In späteren Stadien der Krankheit erfahren die Stühle

verschiedenartige Veränderungen, wovon noch weiter die Rede sein wird.

Das Aufsuchen der Amöben im Stuhle geschieht dadurch, daß man mit einem spitzen Instrumente einen Tropfen des blutig gefärbten Schleimes auf den Objektträger bringt und gleich darauf ein Deckgläschen leicht drückt, bis der Tropfen gleichmäßig ausgebreitet ist. Oder man bringt den Tropfen auf ein Deckgläschen, bestreicht dessen Ränder mit Vaseline und legt es auf einen hohlgeschliffenen Objektträger. Man kann sonst das Präparat nach Belieben, wenn die Konsistenz des Stuhles es erfordert, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnen. Nur selten braucht man bei der Untersuchung auf Amöben einen erwärmbaren Objekttisch, die Parasiten behalten bei einer Zimmertemperatur von 15—20^0 noch sehr gut ihre Beweglichkeit.

Man orientiert sich zunächst bei schwacher Vergrößerung (80 bis 100) mit starker Blendung. Sind viele Amöben im Präparate vorhanden, so gewahrt man sofort die Parasiten als kleine hellglänzende Scheiben. Alsdann schreitet man zu stärkeren Linsen und zuletzt zu der Immersion. Indessen gelingt es auch oft mit trockenen Linsen, die Parasiten zu sehen und ihre Bewegungen zu verfolgen. Nicht selten muß man lange suchen, bis man die Parasiten auffindet. Entweder ist ihre Zahl gering oder sie entgehen dem ungeübten Auge durch ihre oft wasserklare Beschaffenheit, oder auch, wenn das Präparat viel Blut, Epithelzellen, Eiterkörperchen usw. enthält, werden sie durch diese körperlichen Beimengungen verdeckt. Am leichtesten sind die Amöben in frisch entleertem Materiale aus akuten Fällen sichtbar. Das Aussehen der Amöben im beweglichen Zustande ist so charakteristisch, daß man sie unmöglich mit anderen Gebilden verwechseln kann. Auch von großen Leukocyten lassen sie sich (für den Geübten wenigstens) unschwer unterscheiden: 1) schon durch ihre bedeutendere Größe, 2) durch die viel bedeutendere Entwickelung ihrer Pseudopodien und 3) durch ihre lebhaftere Beweglichkeit. Mit anderen Darmamöben können natürlich die Darmamöben leicht verwechselt werden, wobei in erster Linie die Entamoeba coli in Betracht kommt. Man wird deshalb bei der Beurteilung der Amöbenart auf die bereits geschilderten Unterscheidungsmerkmale zwischen der Entamoeba histolytica, Ent. tetragena und der Ent. coli zu achten haben. Immerhin aber kommt es dann und wann vor, daß man bei echter tropischer Ruhr mit dysenterischen Stühlen unzweifelhaft Amöben auffindet, die aber nicht beweglich sind. Dies kann durch verschiedene Umstände bedingt sein, z. B. durch einen überwiegenden Gehalt der Faeces an antiseptisch wirkenden Mitteln (Kalomel)· oft ist die Unbeweglichkeit der Parasiten aber auch nur einfach durch Fehler bei der Auswahl des Untersuchungsmateriales und Herstellung der Präparate bedingt (zu alter Stuhl, zu niedrige Zimmertemperatur), Fehler, die sich natürlich leicht vermeiden lassen.

b) Fixierung und Färbung.

Die größte Schwierigkeit liegt in der Fixierung des frischen Präparates. Erhitzt man, wie bei den Bakterien üblich, die mit amöbenhaltigem Darminhalte bzw. Leberabszeßeiter beschickten Deckgläschen und färbt mit irgendeinem von den gebräuchlichen Farbstoffen, so werden die Amöben gleichmäßig gefärbt. Eine Differen-

zierung zwischen Ektoplasma und Entoplasma fehlt; der Kern bleibt auch meistens unsichtbar. Bessere Resultate erhält man, wenn die Präparate zunächst an der Luft getrocknet und dann ohne weitere Vorbehandlung sogleich gefärbt werden. Bei der Fixierung des Materiales mit Sublimatalkohol werden oft Kern-, Kernmembran- und Binnenkörperchen erkennbar.

Am besten bewähren sich folgende Methoden. Das mit dem Untersuchungsmaterial in dünner Schicht beschickte Deckgläschen wird fixiert und gefärbt wie folgt (s. Tabelle S. 662).

Nach der Färbung werden die Präparate wie üblich behandelt, besonders nach der Auswaschung allmählich in 70-proz., 90-proz. und absoluten Alkohol gebracht. Vom letzteren in Alkohol und Xylol āā, sodann in reines Xylol und schließlich in Kanadabalsam eingebettet.

	Fixierung	Einwirkungsdauer	Auswaschen	Dauer	Färbung
1	1—2-proz. konz. Osmiumsäuredämpfe	10—20 Min.	destill. Wasser	5—10 Min.	ungefärbt zu untersuchen
2	Heiße Mischung von 2 T. wässr. Sublimatlösung + 1 Teil abs. Alkohol + einiger Tropfen von Eisessig	noch feucht einige Sek.	Jodkali in Alkohol, oder Jod in 70-proz. Alk. dann 60-proz. Alk. und 70-proz. Alk.	30 Min. 30 Min. läng. Zeit	gründl. Auswaschen, dann: Eisenhämatoxylin nach Heidenheim od. Grenachers Hämatoxylin
3	Pikrin-Essigsäure	10—30 Min.	70-proz. Alkohol	bis zur Farblosigkeit	Boraxkarmin
4	Chrom-Osmiumsäure	10 Min.	destill. Wasser Alkoh. 25-proz. Alkoh. 70-proz.	10 Min.	Gentianaviolett-Safranin

V. Die Züchtung der Amöben.

Eine große Anzahl von Amöben lassen sich in gewissen flüssigen (z. B. Stroh-Infuse oder -Abkochungen) oder auf festen Nährböden leicht züchten. Jedoch ist bis jetzt die Züchtung der Dysenterieamöben, insonderheit der Entamoeba histolytica, noch nicht einwandfrei gelungen.

In flüssigen Nährböden haben Amöben Auerbach, Leidy, Gruber, Maggi, Monti, Verfasser, Vivaldi u. a. gezüchtet. Ogata gelang es zuerst auf fester Nährgelatine ein Infusorium, die Polytoma uvella, zu züchten. Celli & Fiocca erzielten Amöbenkulturen auf 5-proz. alkalisch gemachten Fucus-crispus-Nährböden. Zu den gezüchteten Amöben gehörte auch die Amoeba coli. Beijerinck benutzte Agarplatten, nachdem er durch wiederholtes Auswaschen die löslichen organischen Substanzen aus dem Agar entfernt hatte und 0,5 Proz. von einem Phosphorsalz und 0,05 Proz. Chlorcalcium hinzugesetzt hatte. Schardingers Nährboden besteht aus 30 g Heu, suspendiert in 1 Liter Wasser. Nach Zusatz von 1—1,5 g gepulvertem Kalkhydrat wird die Mischung 24—36 Stunden in den Brutofen gestellt, nach Filtrierung der Kultur durch Phosphorsäure gefällt, alkalisiert und zuletzt 1—1$^1/_2$ Proz. Agar zugesetzt. Uebertragung des Materiales in das Kondensationswasser, und von 3 zu 3 Tagen

wird eine Ueberimpfung von Kondenswasser zu Kondenswasser auf frisches Nährsubstrat vorgenommen. Dabei kriechen die Amöben in der ganzen Breite der schrägen Agarfläche aufwärts. In 3 bis 4 Tagen sind die Amöben an das Ende des Agars vorgedrungen.

Bei allen diesen verschiedenen Verfahren ist eine „Reinzüchtung“ der Amöben unmöglich. FROSCH förderte weiter die Frage, indem er fand, daß diese Parasiten zu ihrer Ernährung bestimmter organisierter Elemente benötigen. Er schlägt deshalb vor, entweder einen Nährboden herzustellen, auf dem sich die mitausgesäten Bakterien überhaupt nicht lebend erhalten können, oder die Amöbenaussaat von den sie begleitenden lebenden Bakterien zu befreien und die zur Ernährung der Amöben erforderlichen Bakterienleiber erst nachträglich auf dem Nährsubstrat zu beschaffen. Zu diesem Zwecke züchtete FROSCH ein nicht sporentragendes, unbewegliches Kurzstäbchen auf gewöhnlichem Agar. Der erhaltene Bakterienrasen wurde mittels 20-proz. Sodalösung abgetötet, worauf es dann gelang, auf den so vorbereiteten Nährboden die Cysten einer in Gärten sporophytisch vorkommenden Amöbe zu bringen und die Amöben künstlich zu züchten. TJUJITANI folgte fast dem gleichen Verfahren und züchtete verschiedene Protozoen, auch Amöben. MOUTON gebrauchte zur Züchtung der Amöben 10—20 g Gelatine + 100 g Nährbouillon + 900 ccm schwach alk. Wasser. Auch MUSGRAVE & CLEGG (ihr Nährsubstrat besteht aus Bouillon, 2 Proz. Agar, mit 0,3—0,5 g Fleischextrakt und 0,3—0,5 g Kochsalz mit Phenolphthalein alkalisch gemacht) züchteten Darmamöben, indem sie diese mit dem Choleravibrio ernährten. Sie behaupten, auf diese Weise aus dem dysenterischen Schleim auch die Amoeba histolytica gezüchtet zu haben.

LESAGE bedient sich zur Züchtung der Dysenterieamöben anscheinend der von BEIJERINCK angegebenen Methode mit einigen Veränderungen (Agar durch wiederholtes Auswaschen während 8 Tage gereinigt; vgl. oben). Amöbenhaltige dysenterische Schleimflocken werden in verschiedenen PETRIschen Schalen verteilt und nach beweglichen Amöben untersucht. Nicht keimbare Schleimflöckchen werden ausgesondert. Mit lebensfähigem keimhaltigen Materiale werden dann mehrere Agarplatten und Röhrchen beschickt. Die Agarplatten werden bei 15—25° aufbewahrt. Die Hauptsache ist, das Keimen von anderen Mikroben möglichst zu verhindern. Desgleichen lassen sich die Amöben auch auf bereits mit einem anderen Mikroben (LESAGE benutzte eine Coliart) beimpften Agarplatten züchten. Durch diese Methode kommt die lebende Amöbe vom menschlichen Darme auf die Platte, ohne sich vorher encystieren zu können. Man kann noch eine andere Methode anwenden, nach welcher sich die Amöbe encystiert und dann die Cysten zu Amöben keimen läßt.

Man bringt zu diesem Behufe in ein spitzes Glas ein wenig sterilisiertes Wasser und beschickt es nachher mit frischen Schleimflocken, welche sicher lebende Amöben enthalten. Der Schleim trocknet allmählich in einer feuchten Luft von 18—25°. Nach einigen Tagen werden davon mehrere Agarplatten beschickt. — Durch diese Methode will LESAGE in 2 Jahren 66 sukzessive Umzüchtungen von der Dysenterieamöbe erhalten haben. Die Platten wurden senkrecht gelagert, die Amöben wurden im unteren Teile der Platten geimpft (nach SCHARDINGERS Vorgang), und nachdem sie an das obere Ende der Platte gekrochen waren, war der oberste Teil der Kultur bakterienfrei. Die Kultur gelang LESAGE nur siebenmal unter 30 Versuchen. Die Untersuchungen wurden in Saigon und im Hospital von St. Mandrier in Toulon gemacht. Die von LESAGE gezüchteten Amöben boten folgendes:

1. Zuerst zeigte sich eine amorphe hyaline Masse, ohne Sonderung in Kern und Protoplasma, von 3 und 4 bis 20 μ Durchmesser, mit Eigenbewegung begabt.

2. Bald bildet sich eine Sonderung zwischen Entoplasma und Ektoplasma. Letzteres ist stärker lichtbrechend, der Parasit bewegt sich und stößt polymorphe Pseudopodien aus. Im Entoplasma differenzieren sich der Kern, die Körnchen und Vakuolen. Der Kern ist meistens in der Peripherie gelagert und entsprechend dem Inhalte sichtbar, die Form verschieden, je nach dem Feuchtigkeitsgrade des Kulturbodens und wird durch einen hellen Saum von dem obigen Protoplasma abgegrenzt. Er enthält wenig Chromatin und ist fein granuliert. Vakuolen sind nicht immer vorhanden; eine pulsierende Vakuole fehlt. Die lebende Amöbe vermehrt sich durch Spaltung. Oft trifft man zwei Kerne sich miteinander durch ihre Peripherie berührend oder zwei junge Amöben sich vereinigend. Es findet kein Zerfall des Kernes in acht Teile satt, wie bei der

Entamoeba coli. Die Amöbencysten bilden sich nach der bereits von Schaudinn geschilderten Weise. Im ganzen charakterisieren sich die Cysten der Entamoeba histolytica durch ihre Kleinheit. Die Lebensfähigkeit der lebenden Amöbe in ihrem Kulturboden beläuft sich auf 4—5 Monate; die der Cysten auf 6—8 Monate.

Aus dem Mitgeteilten ergibt sich, daß Amöben auf alkalisch gemachten, festen Nährböden leicht züchtbar sind. Fraglich ist nur die Züchtung der echten Dysenterieamöben. Es wird deshalb von den besten Amöbenforschern angenommen, daß es sich bei den bis jetzt erzielten Kulturen wahrscheinlich um Amöben vom Limax-typus handelte.

E. L. Walker hat oft aus dem Darmschleim verschiedene Amöben gezüchtet, jedoch niemals die Enthistolytica. Neben Lesage will in der letzten Zeit auch Gauducheau auf einem neuen Nährsubstrat, bestehend aus Kartoffeln, Makkaroni und Bouillongelatine, die Ent. histolytica in Symbiose mit dem Bact. typhi mur. gezüchtet haben.

VI. Die Beziehungen der Amöben zur Amöbenruhr. Ihr Vorkommen bei Tieren und Tierversuch.

Nach den grundlegenden Arbeiten der verschiedenen Forscher in bezug auf die Aetiologie der Amöbenruhr und den lichtvollen Untersuchungen von Casagrandi, Barbagallo, Schaudinn, Prowazek, Hartmann u. a. über die Biologie der im Darmkanal vorkommenden Amöben erhellt, daß im menschlichen Darmkanal zwei gesonderte Arten von Amöben vorkommen, nämlich die **Entamoeba coli** und die **Entamoeba dysenteriae,** nach Hartmann **tetragena**-Form (forma typica) und **histolytica**-Form (forma degenerativa). Die erstere gilt als unschuldig und tritt niemals als selbständiger Krankheitserreger auf, während die zweite in enger ursächlicher Beziehung zu der „Amöbenruhr“ steht.

Wie vor 20 Jahren viele Stimmen gegen die Amöbentheorie auftraten, so wird auch heute noch von einigen Forschern (besonders Musgrave & Clegg) behauptet, daß nicht nur die im Darmkanal schmarotzenden, sondern auch die außerhalb des tierischen Körpers freilebenden Amöben dysenterische Prozesse auslösen können, oder (wie Tanaka) daß die Parasiten bei schon bestehenden Läsionen in das Darmgewebe eindringen. Musgrave & Clegg, welche aus dem menschlichen Darmkanal und auch aus dem Brunnenwasser Amöben gezüchtet haben, erzeugten „Collitis“ bei Affen, denen sie die Cysten der Amöben verfüttert haben. Bei Katzen jedoch war, bei intrarektaler Einspritzung der Kulturen, der Erfolg negativ. Aus ihren Versuchen entnehmen M. & C., daß die Amöben in den Kulturen sich verschiedenen Bakterien anpassen und sich den Versuchstieren eingespritzt, in echte Gewebsparasiten verwandeln, und schließlich, ohne die Beteiligung der Bakterien, Eiterungsprozesse hervorrufen. Sie glauben deshalb, daß die Amöbendysenterie auf diese Weise entsteht, und daß „jede Amöbe durch Anpassung pathogene Wirkung annehmen kann“. Noc in Cochin-China und Creig & Wells in Bombay vermochten mit aus den dysenterischen Stühlen gezüchteten Amöben bei Affen keine Dysenterie zu erzeugen.

Für die Charakteristik der „echten Dysenterieamöben“ entscheiden ihre Morphologie, ihre biologischen Eigenschaften und der Tierversuch. Die mit kultivierten Amöben bis jetzt erzielten Resultate bei Tieren sind, wie wir gesehen haben, nicht einwandsfrei, verwirren auch die Frage, so lange wir nicht über „Reinkulturen“ verfügen können.

Von spontaner Erkrankung anderer Tiere, außer dem Menschen, an Amöbendysenterie, wissen wir wenig. Durch das Tierexperiment wurde jedoch dargetan, daß von allen Tierspecies am leichtesten die Katze erkrankt. Verfasser sah außerdem bei zwei Hunden die Krankheit, in dem einen der Fälle mit „Leberabszeß" kompliziert. Harris ist es auch gelungen, durch intrarektale Einspritzung von amöbenhaltigem Stuhl bei Hunden eine typische Amöbendysenterie hervorzurufen, während andere Forscher mit diesem Tier nicht zu positiven Resultaten gekommen sind. Eine spontane Erkrankung an Amöbendysenterie mit nachfolgendem Leberabszeß kam vor einigen Jahren im Zoologischen Garten von Kairo bei einem Dachs (Meles taxus) zur Beobachtung. Endlich scheint auch der Affe an Amöbendysenterie zu erkranken. Nach einer mündlichen Mitteilung des amerikanischen Bakteriologen Strong ist die Krankheit in Form von Amöbenappendicitis mit konsekutivem Leberabszeß bei einem Orang-Utang in Manila festgestellt worden. Auch Castelani will bei einem Leberabszeß bei einem Affen (Makaken) eine besondere Amöbe gefunden haben.

Die ersten Tierversuche stammen von Loesch, der mit seinen Amöben an Hunden experimentierte, und zwar sowohl per os als auch per rectum. Obwohl nur ein Tier vorübergehend an dysenterischen Erscheinungen leicht erkrankte (wenig blutiger Schleim im geformten Stuhle bei ungestörtem Allgemeinbefinden), ergab die Sektion nach Tötung des Tieres eine leichte Rötung der Rectumschleimhaut und an drei Stellen oberflächliche Verschwärung. Die ersten Versuche vom Verfasser an Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden per os und per rectum schlugen negativ aus. Cunningham konnte gleichfalls nur über negative Tierversuche berichten. Hlava will mit Amöben aus einer Prager Ruhrepidemie bei 6 Katzen 4mal an Ruhr positive Resultate erzielt haben; zwei davon boten ulzerative Prozesse im Dickdarm. Verfasser erreichte dann mit amöbenhaltigem Stuhle bzw. Eiter von postdysenterischen Leberabszessen, durch mehrfache Experimente an Katzen, die Erzeugung von typischer Amöbendysenterie. Kovács wiederholte diese Versuche später bei 4 Katzen mit gleichem Erfolg. Kruse & Pasquale gelang es noch, mit amöbenhaltigem, jedoch bakterienfreiem Leberabszeßeiter Katzen per rectum zu infizieren. Zu gleichen Erfolgen kamen andere Forscher. Später ist es auch Harris gelungen, bei Hunden per rectum Amöbendysenterie zu erzeugen.

Die Infektion der Katzen per rectum geschieht folgendermaßen: Nachdem man sich zuerst von der Abwesenheit von Amöben durch vorherige Untersuchung der Katzenfaeces überzeugt hat, spritzt man ins Rectum ungefähr 1 ccm von amöbenhaltigen Schleimflocken eines frisch ausgeleerten dysenterischen Stuhles (oder amöbenhaltigen Eiter eines postdysenterischen Leberabszesses). Junge Tiere sind am besten dazu geeignet.

Als Instrument dient eine kleine Glasspritze; man führt am besten zuerst tief in den Darm einen Nelatonschen Katheter und spritzt durch diesen das amöbenhaltige Material ein und achtet darauf daß es im Darme behalten wird. Harris schlägt deshalb vor, anstatt den Anus durch Naht zu schließen, wie Verfasser zuerst angab, die Tiere vorher mit 0,01—0,03 g Morphiumeinspritzung zu narkotisieren. Die Infektion der Tiere gelingt jedoch oft auch durch

einfache Einführung von amöbenhaltigem Material tief in den Darm mittels eines damit bestrichenen stumpfen Glasstabes.

Um den natürlichen Infektionsakt nachzuahmen, müßte man eigentlich die Tiere per os mit Amöben füttern und auf diese Weise die spezifische Erkrankung erzeugen können. Diesen Weg haben auch fast alle Forscher, die sich mit der künstlichen Infektion der Tiere beschäftigt haben, eingeschlagen, jedoch ohne Erfolg. Die Versuche werden fast immer mit frisch ausgeleertem dysenterischen Material angestellt; es war hierbei zu erwarten, daß die im beweglichen Zustande befindlichen freien Amöben schon im Magen zugrunde gehen mußten. Mit Amöbendauerformen, und zwar mit Cysten, allerdings der Ent. coli, versuchten zuerst GRASSI und CALANDRUCCIO die natürlich Infektion per os zu erzielen. 12 Tage darauf erschienen in der Tat im Stuhle Amöben, aber ohne jegliche Krankheitserscheinungen. Erst JÜRGENS erwähnt eine Infektion per os bei 2 Katzen, die durch Zufall im Laboratorium an Dysenterie erkrankten.

Auf Grund seiner Untersuchungen über die Dauerformen der Entamoeba histolytica versuchte SCHAUDINN bei Katzen per os die Dysenterie zu erzeugen. In der Annahme, daß die Sporen dieser Amöbe die Infektion bedingen, nahm er eine kleine Faecesprobe eines in China erworbenen Dysenteriefalles und teilte sie in drei Portionen; jede dieser Portionen wurde in der Luft getrocknet und in Wasser genügend aufgeschwemmt für ca. 20 Quetschpräparate unter Deckgläsern (18×22 mm). Diese Präparate wurden mit dem verschiebbaren Objekttische Stück für Stück bei starker Vergrößerung sorgfältig durchmustert, was viele Stunden beanspruchte. Es fanden sich keinerlei den Cysten der Entamoeba coli ähnliche Gebilde, nur die kleinen Sporen der Entamoeba histolytica wurden in größerer Zahl bemerkt. Von den Amöben war natürlich keine bei der Eintrocknung erhalten geblieben. Die Deckgläser wurden nun abgenommen, die Faeces mit reinem Wasser abgespült, gesammelt und das Material von 16 solchen Präparaten mit Wasser so verdünnt, daß die Ausschwemmung ca. 1 ccm betrug. Einer jungen, anscheinend ganz gesunden Katze, deren feste Faeces auf Amöben und Amöbencysten vorher sorgfältig untersucht worden waren, wurde der so vorbereitete Infektionsstoff mit Milch und frischem Rindfleisch vermischt zum Fressen gegeben. Schon am Abend des dritten Tages nach erfolgter Infektion wurden von dieser Katze blutig-schleimige Faeces mit großen Mengen der typischen Entamoeba histolytica entleert. Am Nachmittage des vierten Tages war sie verendet. Die Sektion ergab typische ulzeröse Dysenterie des Dickdarmes. SCHAUDINN glaubt danach, daß die Dauersporen allein die Neuinfektion hervorbringen. Denn die Faeces zweier Katzen (die nach dem geschilderten Modus infiziert worden waren) enthielten nur vegetative Stadien der Amöben, Sporen wurden nicht gefunden und auch keine vorbereitenden Stadien. Eine Katze erhielt größere Quantitäten dieser Faeces zu fressen. Sie blieb ganz gesund und zeigte durch 4 Wochen keine Amöben in den Faeces, dann wurde sie mit dem Rest der Faeces eines dysenteriekranken Chinakriegers, der von dem ersten Versuche übrig geblieben und getrocknet war, gefüttert und zeigte nach 6 Tagen die ersten Amöben im Stuhle. Sie war aber widerstandsfähiger als die erste Katze (auch älter und größer), sie starb erst nach 2 Wochen an typischer Amöbendysenterie. HUBER infizierte Katzen per os, indem

er ihnen den breiigen, Dauerformen enthaltenden Stuhl gab. Die Tiere erkrankten in zwei Wochen. Auch Kaninchen sollen auf diese Weise dysenterisch werden, während sie bei der rektalen Injektion absolut nicht reagieren.

VII. Immunität.

Von der Amöbendysenterie wird jedes Alter und jede Standesklasse befallen. Säuglinge natürlich am seltensten. (Verfasser sah einige Fälle bei 2-jährigen Kindern).

Vorzüglich sind es Angehörige der ärmeren Gesellschaftsklassen, Pilger, Landstreicher, Soldaten (zumal während der Feldzüge) usw. die am leichtesten an Dysenterie erkranken; dies erklärt sich einfach genug dadurch, daß die genannten Personen jeder Infektion im allgemeinen ganz besonders stark ausgesetzt sind. Als prädisponierende Verhältnisse spielen Alkoholismus, Verdauungsstörungen, Ermüdung und dgl. eine große Rolle.

Eine Rassenimmunität gegenüber der Amöbendysenterie ist nicht bekannt. Was die Frage einer erworbenen Immunität gegenüber der Amöbendysenterie anbetrifft, so liegen die Verhältnisse noch ganz im Dunkeln. Ein sicherer Aufschluß darüber könnte nur dann gewonnen werden, wenn man genau und lange Zeit hindurch Fälle beobachtete, welche die Krankheit überstanden haben, oder auch durch Versuch einer erneuten Infektion bei Katzen, die von einer vorhergegangenen Infektion völlig und dauernd genesen waren. Was den ersten Punkt anbelangt, so sprechen die Erfahrungen vom Verfasser zugunsten der Immunität, da viele Fälle, die vor mehreren Jahren die Krankheit überstanden und geheilt waren, nie wieder an Dysenterie erkrankt sind. Widersprechende Tatsachen könnten auf den Umstand zurückgeführt werden, daß bei dem schleichenden und überaus chronischen Charakter der Amöbendysenterie der Laie, oft auch der unerfahrene Arzt, glaubt, ein zufälliges Stillstehen der Krankheit als definitive Heilung auffassen zu dürfen und dann Nachschübe für Neuerkrankungen ansieht.

Gerade bei latent verlaufenden Dysenteriefällen kommt es vor, daß die Kranken verhältnismäßig unter der Krankheit nicht besonders zu leiden scheinen; oft ist der Stuhl angehalten, dann und wann stellen sich geringe Leibschmerzen ein, oder erfolgt der Stuhl ganz unter Tenesmus mit geringer blutig-schleimiger Beimengung. Plötzlich, nach Diätfehler, Erkältung, Anstrengung, oft auch ohne eine bekannte Ursache, flackern von neuem sämtliche Krankheitserscheinungen auf. Da diese latente Zeit von sehr langer Dauer sein kann, werden die Rezidive, wie erwähnt, für frische Dysenterieerkrankungen gehalten. — Als Prädilektionsstelle für die latente Fortexistenz der Dysenterieamöben im Intestinaltractus muß nach den Veröffentlichungen vom Verfasser sowie von Hoppe-Seyler u. a. der Wurmfortsatz gelten, in dem die Amöben oft offenbar jahrelang eine latente Existenz fortzuführen vermögen, ohne irgendwelche (oder doch ohne schwerere) Symptome zu verursachen. Diese Fälle sind insbesondere für die früher so dunkle Aetiologie der sogenannten idiopathischen Leberabszesse bedeutungsvoll; bisweilen ist der ganze unzweifelhaft voraufgegangene dysenterische Prozeß überhaupt gar nicht als solcher diagnostiziert worden, und man erfährt erst bei eingehendem

Nachfragen, daß Patienten früher an leichter Diarrhöe mit etwas schleimigen Beimengungen oder dergleichen gelitten haben. Solche leichteste, klinisch kaum beachtete Dysenteriefälle können dennoch nichtsdestoweniger nach Jahren noch zum metastatischen schweren Leberabszeß führen.

VIII. Pathologische Anatomie.

Die Amöbendysenterie unterscheidet sich von der bacillären Ruhr nicht nur durch die Verschiedenheit ihres Krankheitserregers, sondern auch durch die Verschiedenheit ihres pathologisch-anatomischen Bildes. Während nämlich die bacilläre Dysenterie als ein diphtherisch-croupöser Prozeß der Mucosa aufzufassen ist, bei dem die Submucosa zunächst ganz unbeteiligt bleibt und höchstens später sekundäre Veränderungen zeigt, liegen die Verhältnisse bei der Amöbendysenterie vollständig anders. Hier fängt der Prozeß sogleich mit der Geschwürsbildung an, und diese entsteht nicht etwa durch allmähliche von der Oberfläche in die Tiefe gehende Abstoßung von nekrotischen Schleimhautpartien, wie es bei der bacillären Dysenterie der Fall ist, sondern entwickelt sich von vornherein in der Submucosa, und zwar durch die spezifischen, gewebezerstörenden Eigenschaften der in diese eingewanderten Amöben. Daher die von Schaudinn geschaffene, sehr geeignete Bezeichnung „Entamoeba histolytica".

In der älteren pathologisch-anatomischen Literatur werden oft beide Dysenterieformen verwechselt. Cruveilhier, Rokitanski u. a. behandelten hauptsächlich die bacilläre Ruhr. Der dysenterische Prozeß ist nach Virchow nichts anderes als ein einfacher Katarrh, der sich zu croupösen und diphtherischen Exsudaten steigert. Die Geschwüre entstehen im katarrhalischen Stadium durch Vereiterung der Solitärfollikel, bei der diphtherischen Form durch Abstoßung der abgestorbenen Teile der Schleimhaut. Die Ansichten Virchows fanden später mehr oder weniger Bestätigung auch von anderer Seite, soweit das Material von der europäischen Ruhr stammte. Andere Forscher bis zur letzten Zeit verquickten beide Dysenterieformen miteinander.

Unter den Forschern, die sich eigentlich mit der tropischen Dysenterie beschäftigt haben, war es John Hunter, der zuerst in Jamaika im Jahre 1788 eine ziemlich richtige Beschreibung von der Geschwürsbildung gegeben hat. Auch Annesley macht Unterschiede zwischen verschiedenen Formen, und Dutrelau hob die Grenze hervor zwischen der tropischen und der hämorrhagischen Dysenterie der gemäßigten Klimate. Trotzdem gerieten selbst die späteren Autoren aus den Tropen auf falsche Wege. Erst nach der Entdeckung der „Dysenterieamöbe" in den verschwärten Darmschichten erfuhr die pathologische Anatomie auf diesem Gebiete eine weitere Förderung.

Bei der Amöbendysenterie ergreift der Prozeß einzelne oder mehrere Abschnitte des Dickdarmes zugleich. Oberhalb der Valvula Bauhini kommen tiefgreifende Veränderungen selten vor. Am häufigsten werden von der Krankheit das Coecum und die Flexura sigmoidea, dann das Colon und das Rectum betroffen. Nach Griesingers Zusammenstellung war in nahezu der Hälfte aller Fälle entweder (seltener) ausschließlich das Rectum nebst dem S Romanum erkrankt oder — häufiger — der Prozeß noch weiter über den Dick-

darm verbreitet, aber nach abwärts immer zunehmend und in seiner untersten Partie sein Maximum erreichend. In ca. 80 Proz. der Fälle waren zwar die unteren Darmpartien vornehmlich befallen, doch hauptsächlich das S Romanum, bei ganz oder fast ganz freiem Rectum. Etwa 20 Proz. der Fälle zeigten den Dickdarm in toto mit ziemlich gleicher Intensität, ohne auffallende Bevorzugung irgendwelchen Abschnittes erkrankt und das Colon transversum ganz oder fast ganz frei; als ganz seltene Ausnahme kamen Fälle von ausschließlicher, ganz beschränkter Lokalisation im Colon ascendens vor. Hieraus, bemerkt Griesinger, dürfte sich ergeben, daß die allgemeine Erkrankung des Dickdarmes und namentlich die Erkrankung des Coecums ohne Leiden des Dickdarmendes bei der ägyptischen Ruhr etwas häufiger als bei der europäischen vorkommt. Fayrer fand in der Hälfte der Fälle (12) bei der indischen Ruhr den ganzen Dickdarm betroffen; dreimal war die Flexura sigmoidea mit dem Colon descendens, zweimal das Coecum allein und einmal das Colon ascendens erkrankt. Bei der chinesischen Ruhr (Haasler) zeigte sich am häufigsten und schwersten der untere Abschnitt des Dickdarmes, sein Anfangsteil mit dem Coecum, an dessen Klappe sich die Veränderungen oft deutlich abgrenzten, am Krankheitsprozesse beteiligt. Die Krümmungen, Flexura sigmoidea und lienalis waren den Zerstörungen besonders anheim gefallen, die Zwischenabschnitte weniger erkrankt, doch hörten in den übelsten Fällen alle lokalen Unterschiede auf. Woolley & Musgrave fanden unter 100 Autopsien 72mal den ganzen Dickdarm, 18mal das Coecum mit dem Colon descend., die Sigmoidea und das Rectum, 1mal das Colon transversum erkrankt. In Verfassers Fällen der ägyptischen Ruhr war in der Hälfte der Fälle der ganze Dickdarm an dem Prozesse beteiligt, in einem Viertel der Fälle das Colon ascendens und Flexura sigmoidea, in einem anderen Viertel das Coecum, entweder mit dem Colon descendens, oder mit dem Colon ascendens, oder mit dem Rectum betroffen. In einem Fünftel war das Rectum mitbeteiligt, während die auf das Coecum allein beschränkte Erkrankung nur ein Zwanzigstel der Fälle ausmachte. Eine Erkrankung des Processus vermiformis wurde bis jetzt vom Verfasser (9mal) beobachtet, wobei in sieben Fällen andere Abschnitte des Dickdarmes miterkrankt waren, während sich in zwei Fällen die Verschwärung auf den Appendix beschränkte. Bei der ägyptischen Ruhr ist Verschwärung im Dünndarm unbekannt, während Kienen in Java oft typische Amöbengeschwüre dort beobachtet hat.

Die Geschwüre bei der Amöbendysenterie bieten in den reinen, nicht komplizierten Fällen ein fast typisches Bild. Je nach der Ausdehnung der Erkrankung sind sie nach Form und Größe verschieden. Am häufigsten verhalten sie sich wie folgt:

1) Sehr kleine Geschwüre, kaum sichtbare Erosionen der Schleimhaut mit hervorgewölbtem kegelförmigen Pfropf, dessen Basis in der Submucosa liegt und die Spitze zwischen der noch nicht abgestoßenen Schleimhaut eingekeilt ist.

2) Runde, ovale oder auch zackige Geschwüre mit herabhängenden Rändern. Der Pfropf bereits abgestoßen, die Höhle in der Submucosa, seltener tiefer in der Muscularis. Geschwürsränder werden von den Schlauchdrüsen gebildet. Geschwürsgrund und -ränder stark injiziert.

3) Serpiginöse Geschwüre. Sie bestehen aus mehreren nebeneinander liegenden Geschwüren mit dazwischen erhaltenen Schleimhautinseln.

4) Große Geschwüre der Schleimhaut mit noch haftendem oder auch ausgestoßenem Schorfe. Geschwürsgrund gewöhnlich in der Submucosa. Schorf schmutziggrau. Ränder stark injiziert.

5) Follikulargeschwüre. Gewöhnlich klein, mit einer kleinen Oeffnung in der Schleimhaut und einer größeren Höhle in der Submucosa. Höhle erweitert. Ränder unterminiert. Sie kommen nur selten vor. Bei fertigen Geschwüren findet man gewöhnlich die Ränder etwas aufgetrieben, oft zackig. Ihr Grund ist teils rein rötlich oder grüngelblich gefärbt, teils wird derselbe mit fibrinösem gelblichschmutzigen Exsudat bedeckt.

Die Veränderungen der Dickdarmschleimhaut bei der Amöbendysenterie sind in ihrem Anfangsstadium wie bei der epidemischen Ruhr. Es handelt sich auch hier um eine hämorrhagisch-katarrhalische Entzündung. Die Schleimhaut zeigt schon vor der Geschwürsbildung starke Schwellung mit Gefäßinjektion. Oft zeichnet sich die Schleimhautentzündung durch durchweg gleichmäßige Rötung

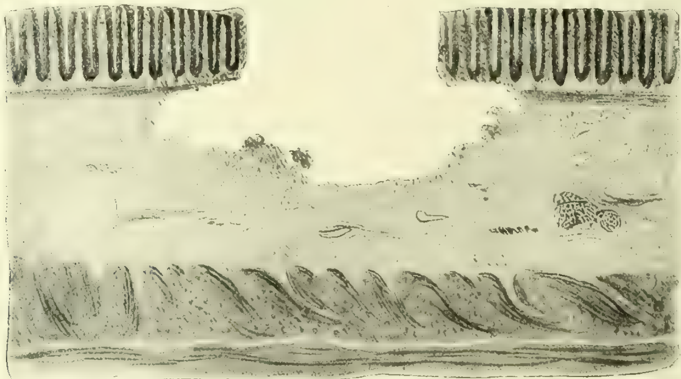


Fig. 3. Durchschnitt eines typischen dysenterischen Geschwüres (schwache Vergr.; halbschematisch).

von samtartigem Aussehen, oder durch umschriebene Blutungen aus. Die Solitärknötchen sehen wie vorspringende grauweiße Punkte aus, von einem Injektionshofe umgeben.

Mit dem Vorschreiten des Prozesses beginnt auch die Geschwürsbildung, die aber in ihrem Anfangsstadium mit dem bloßen Auge nicht wahrnehmbar ist. Jedoch bei schwacher Vergrößerung sieht man an einem etwa fünf bis sechs Drüsenschläuche umfassenden Schleimhautabschnitt die Blutgefäße erweitert, geschlängelt, von Blut strotzend. Gewöhnlich sind auch im Lumen der Drüsen, in den Zwischenräumen, wie auch zwischen der Membrana propria und der Muscularis mucosae Hämorrhagien vorhanden.

Zunächst geht das Drüsenepithel verloren, nachdem es alle Uebergangsstadien des Zerfalles, von der trüben Schwellung bis zur Nekrose durchgemacht hat. Indessen können die Amöben auch, ohne gröbere Zerstörungen der Schleimhaut hervorzurufen, bis an die Submucosa einwandern. Dort angelangt, bedingen sie, nachdem sie die

Muscularis mucosae durchbrochen haben, Erweiterung der Gefäße und Blutaustritte, vermehrte kleinzellige Infiltration und schließlich Verschmelzung des submukösen Gewebes. Es bildet sich dadurch ein nekrotischer Pfropf, nach dessen Abstoßung endlich das typische Amöbengeschwür (vgl. Fig. 3) entsteht. Dieser Akt, nämlich die Einwanderung der Amöben in die tieferen Darmschichten, folglich auch der Beginn der Verschwärung nimmt sowohl bei dem Menschen — auf Grund von frischen Erkrankungsfällen, wie auch nach dem Tierexperiment zu urteilen — nur kurze Zeit in Anspruch.

Bei noch unfertigen Geschwüren bleibt der Pfropf im Gewebe eingekeilt, das Bild ähnelt sehr einem Furunkel mit einer kleinen Oeffnung in der Schleimhaut und der Basis in der Submucosa.



Fig. 4. Querschnitt von zwei mit Dysenterieamöben infizierten Schlauchdrüsen. Vergr. 600. Nigrosinfärbung.

Die allmähliche Einwanderung der Amöben von der Oberfläche der Schleimhaut bis in die tieferen Schichten der Darmwand ist an gehärteten Präparaten bei fertigen Geschwüren nicht zu sehen. Am besten gelingt es im allerersten Beginn der Erkrankung; zunächst im Lumen der schlauchförmigen Drüsen und in ihren Zwischenspalten (Fig. 4). Sonach sammeln sich die Parasiten am häufigsten in der Basis der Gewebszerstörung, sei es in der Muscularis mucosae, sei es

in der Submucosa selbst. (Fig. 5.) Im submukösen Bindegewebe dringen oft die Amöben in die Kapillaren und in die Lymphräume, seltener trifft man sie in der Muscularis der Darmwand.

Oft können alle diese Vorgänge in einem und demselben Präparate vorkommen.

Genauere Kenntnisse über das aktive Eindringen der Amöben in die Drüsenschläuche bei der Katzendysenterie verdanken wir JÜRGENS. Nach ihm „entsteht zuerst Nekrose der Schleimhaut", die meistens nur ganz beschränkte Stellen der Mucosa, bisweilen aber auch ausgedehnte Strecken der Schleimhaut betrifft und manchmal tief in die Submucosa bis zur Muscularis eindringt. Dabei zeigt sich, daß nicht nur die obersten Schichten der Schleimhaut nekrotisch werden und hernach erst die tieferen Teile, sondern die Nekrose ergreift die Drüsenschläuche meist gleich in toto vom Darmlumen bis zum Drüsengrund,

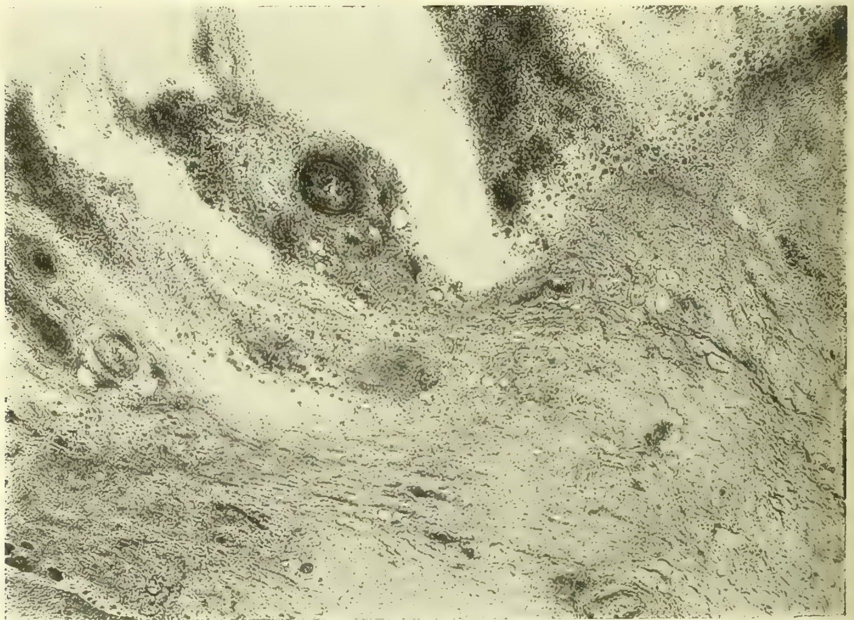


Fig. 5. Durchschnitt eines typischen dysenterischen Geschwüres. Die Amöben liegen in der oberen Schicht der Submucosa. Photogr. von Prof. ZETTNOW.

und anfangs zeigen oft nur einige wenige Drüsen diese Veränderungen. Zwei bis drei Drüsen lassen von oben bis unten den Beginn einer Nekrose erkennen; während an den benachbarten Drüsen diese Veränderungen völlig fehlen. Es ist dies also ein ganz anderes Bild als die Diphtherie des Darmes bei der bacillären Ruhr, wo die Nekrose allmählich von oben nach unten vorschreitet. Diese Erkrankung aber zeigt keinen oberflächlichen Beginn mit der Tendenz allmählich in die Tiefe vorzudringen, sondern die Veränderungen sitzen an nahe begrenzten Stellen, reichen hier aber gleich bis zur Muscularis mucosae in die Tiefe, wenn auch die obersten Schichten der Mucosa durch die mechanischen Insulte meist zuerst zerfallen. Nun erkennt man in solchen geschwürigen und nekrotischen Stellen zahlreiche Amöben, und zwar nicht allein dem Geschwürsgrunde aufsitzend, sondern deutlich im Gewebe selbst, allerdings stets nur in nächster Nähe der nekrotischen Stellen. Ob die Amöben nun hier die Urheber der Gewebszerstörung sind, oder erst nach diesen Vorgängen sich dort angesiedelt haben, läßt sich natürlich nicht mehr entscheiden. Anders steht es aber an Stellen der Darmwand, wo die Schleimhaut noch vorhanden ist. Hier kann

man beobachten, wie die Amöben in den LIEBERKÜHNschen Drüsen herumkriechen, und wie ebenfalls bewegliche Amöben zwischen den Epithelien eingezwängt sitzen und sich im Bindegewebe der Mucosa eingenistet haben.

Die Amöben finden sich aber nicht etwa nur in diesen Drüsen mit nekrotischen Epithelien, wie man geneigt ist anzunehmen und wie vielfach behauptet ist, sondern bei genaueren Untersuchungen findet man völlig intakte Drüsen voll von Amöben. Bei solchen Bildern ist kein Zweifel möglich. Der Vergleich mit Drüsenschläuchen, welche Amöben und beginnende Trübung der Epithelien erkennen lassen, gibt Aufschluß über die Vorgänge, die hier stattgefunden haben. Nicht die Nekrose der Zellen ist das Primäre und das Einwandern der Amöben das Sekundäre, sondern die Parasiten kriechen in die gesunde Mucosa hinein, bringen die Epithelien zum Zerfall und dringen dann weiter ins Gewebe ein."

Die deletäre Einwirkung der Dysenterieamöbe auf die Darmwand wird sonst gekennzeichnet, wie erwähnt, durch Hämorrhagien, Fibrinexsudation und zellige Infiltration. Blutungen sowie Erweiterung und Thrombosierung der Gefäße erfolgen auf dem ganzen Wege der Amöbeneinwanderung. Zunächst im Lumen der Schlauchdrüsen und in ihren Zwischenräumen, weiter zwischen der Drüsenschicht und der Muscularis mucosae und endlich in der Submucosa. Auch die Fibrinexsudation verhält sich wie die Hämorrhagien, ist aber kein regelmäßiges Vorkommen, während die Vermehrung von kleinzelligen Elementen sich hauptsächlich im submukösen Gewebe abspielt.

Dem ersten Angriffe der vordringenden Amöben sind zunächst die Epithelzellen der Schlauchdrüsen ausgesetzt. Es entsteht Auflockerung und trübe Schwellung, der Epithelkern tritt stark hervor. Allmählich werden die Zellen blasser, Kern und Parenchym nehmen die Farbe schlecht oder gar nicht mehr auf und nur die Membrana propria bleibt gefärbt. Schließlich gehen die Epithelzellen zugrunde. Gewöhnlich sind die angrenzenden Drüsenschläuche an dem Prozesse nicht beteiligt und sehen unverändert aus, an den Geschwürsrändern jedoch vermehrt sich das adenoide Gewebe oft so stark, daß es bis an die Submucosa zu verfolgen ist.

Von der Submucosa vermögen die Amöben durch die Kapillaren oder durch die Lymphbahnen in benachbarte Darmabschnitte zu gelangen und wie man an Schnittpräparaten aus der Darmwand gelegentlich direkt sehen kann, zu neuen Zerstörungen, nämlich zur Bildung eines regelmäßigen submukösen Amöbengeschwüres (Abszesses) Anlaß zu geben.

Bei Katzendysenterie indessen ist die Verschwärung der Solitärknötchen nach Beobachtungen von JÜRGENS und anderen Forschern einer direkten Amöbeneinwanderung zuzuschreiben. Dabei wird der Follikel geschwollen, hervorgewölbt, dann erweicht und abgestoßen. Aber auch hier dringen die Amöben nicht in tiefere Partien, sondern liegen in den Gewebslücken auf der oberen Schicht der zelligen Elemente des Follikels*).

Die während des Lebens vorkommenden blutig-schleimigen Absonderungen verdanken ihre Blutbeimengungen den zerstörten Kapillaren, während der Schleim dem Prozeß der benachbarten Drüsen zuzuschreiben ist.

Infolge der entzündlichen Vorgänge wird die Darmwand allmählich hypertrophiert. Es ist dies aber keine Besonderheit für

*) DOPTER allerdings will auch bei Follikulargeschwüren des Menschen eine direkte Amöbeneinwanderung beobachtet haben.

die Amöbendysenterie, wie man früher annahm, die Verdickung in sämtlichen Schichten der Darmwand kommt vielmehr auch bei der epidemischen Ruhr und Bilharziakrankheit vor (s. Bilharziakrankheit), nur daß bei der Amöbendysenterie ganz besonders die Submucosa daran beteiligt ist, zumal durch die aktive Mitwirkung der Amöben Auch Muscularis mucosae und Muscularis werden, wenn auch weniger als die Submucosa, verdickt. Das Verhalten der Schleimhaut ist verschieden. Entweder bleiben die dem Prozesse angrenzenden Partien unverändert, oder es entsteht auch durch Erweiterung der Gefäße Blutaustritt, Fibrinexsudation oberhalb und zwischen den Drüsenschläuchen eine erhebliche Verdickung der Darmschleimhaut. Dazu gesellen sich noch Hyperplasie des Drüsengewebes in der Umgebung des Geschwüres (Neubildung von Schlauchdrüsen von den Geschwürsrändern bis an die Geschwürsbasis), oft auch fibrinöse Auflagerungen auf der Mucosa, so daß in der Mehrzahl der Fälle die Dicke der Darmwand das Doppelte der Norm erreicht.

Es erübrigt hier noch des Vorkommens von gewissen zelligen Gebilden in der Submucosa zu erwähnen, die leicht mit Amöben verwechselt werden könnten. Sie besitzen etwa die gleiche Größe und liegen in noch tieferen Schichten der Submucosa als die Amöben, oft auch zwischen Submucosa und Muscularis; ihre Form ist rund, die Konturen fein und sie besitzen einen Kern mit zwei bis drei Chromatinkörnchen. Sie liegen in Gruppen von drei bis vier Exemplaren nebeneinander und färben sich viel schwächer als die Amöbe. Daß sie nicht spezifisch für die Amöbendysenterie sind, erhellt aus dem Umstand, daß die auch bei der Döberitzschen Ruhrepidemie (Jürgens) gefunden worden sind; auch Verf. fand sie in zwei anderen Fällen von der bacillären Ruhr aus China. Es handelt sich hier vielleicht um Bindegewebselemente, die durch besondere entzündliche Reize diese Form annahmen.

Das Peritoneum ist je nach Ausdehnung des Prozesses mehr oder weniger daran beteiligt, zumal wenn das Geschwür bis an die Serosa vorgeschritten ist. Verwachsungen mit dem Peritoneum parietale sind nicht selten. Auch mit der Leber, Milz und den Nieren kommen Verwachsungen vor. Bei chronischen Fällen tritt Pigmentierung hinzu sowohl in den vernarbten Geschwüren, als auch auf der Serosa und dem Peritoneum parietale.

Daß nebst den Amöben auch verschiedene Bakterien zu dem Zerstörungsprozesse sekundär beitragen, ist selbstverständlich. Bei vielen frischen Fällen aber ist im Geschwür (wenigstens in der Tiefe) von Bakterien nichts zu sehen, so daß das typische Geschwür als eine reine Wirkung der Amöben zu betrachten, den Bakterien aber nur eine sekundäre Rolle beizumessen ist. In schweren Fällen geht der Prozeß der Verschwärung bis in die Muscularis und Serosa und kann sogar zur Darmperforation führen.

IX. Klinisches.

Die Inkubationszeit ist gewöhnlich bei der Amöbendysenterie von kurzer Dauer, von 1—3 Tagen. Als Prodroma gelten Mattigkeit, Brechneigung, geringe Eßlust und dgl. In der Mehrzahl der Erkrankungsfälle aber beginnen die ersten Krankheitserscheinungen ohne Vorboten.

Die Symptome der Amöbendysenterie hängen von der Intensität der Erkrankung ab, zumal der Ausdehnung des Prozesses im Dickdarme. Bei Erkrankung des Coecum und Colon herrschen Leibschmerzen und Borborygmen vor, bei der der Sigmoidea und des Rectums Blutungen und Tenesmus. Fieber ist kein konstantes Symptom. Anfangs fehlt es fast immer und tritt erst dann hinzu, wenn ausgedehnte Darmabschnitte von dem Prozesse betroffen werden. Nur bei schweren Fällen tritt das Fieber vom ersten Anfange der Krankheit an auf, auch mit Schüttelfrost, und kann eine Höhe von 39° erreichen.

Die ersten Krankheitserscheinungen bekunden sich gewöhnlich dadurch, daß nach einem natürlichen Stuhle mehrere diarrhoische Stühle erfolgen, die zuletzt — unter Drang entleert — Blut und Schleim enthalten. Bald wird bei jedem Stuhlgange nur eine ganz geringfügige Menge von Schleim und Blut unter heftigen Kolikschmerzen und Tenesmus entleert.

Als klassisches Bild der Amöbenruhr im klinischen Sinne sei folgender Fall angeführt.

Ein 14-jähriger Knabe erkrankte plötzlich, ohne Prodrome und ohne einen Diätfehler begangen zu haben, mit Leibschmerzen und Neigung zum Stuhl. Ohne jeglichen Drang erfolgt die erste Ausleerung, welche normal beschaffen ist. Während der Nacht erwacht er von Leibschmerzen geplagt und geht wieder zum Stuhl. Diesmal besteht die geringfügige Ausleerung aus Schleim und Blut. Sodann findet er keine Ruhe mehr und muß jeden Augenblick unter Koliken und Drang zum Stuhl gehen. Den nächsten Tag verbringt er fast ganz auf dem Stuhl. Die Ausleerungen sind durchweg von der gleichen Beschaffenheit, wie die der Nacht. Auch die zweite Nacht und der dritte Tag vergingen unter den gleichen Beschwerden. Am 4. Tage gibt man dem Pat. Ricinusöl, das absolut keinen Einfluß auf den Verlauf des Leidens ausgeübt hat. Am 5. Tage sogar werden die Leibschmerzen heftiger, indes die Ausleerungen fast alle Stunden erfolgen. Dabei ist Pat. matt und macht einen sehr krankhaften Eindruck. Ein Arzt gibt ihm dann Simaruba, zwei Tage lang. Darauf mildern sich die Leibschmerzen etwas und die Ausleerungen werden seltener, jedoch am nächsten Tage stellen sich wieder die gleichen Symptome wie zuvor ein. Bei jedem Stuhlgang wird Pat. von Schweiß bedeckt. Die Zunge ist breit und trocken. Das Abdomen überall auf Druck schmerzhaft. Das Fieber erreichte die Höhe bis 38°. Nach einer Behandlung mit Darmeingießungen von 0,50-proz. Tanninlösung mit 20 Tropfen Laudanum (750 ccm Flüssigkeit) erfolgen dann normale Stuhlausleerungen.

Bei leichten Fällen können diese Symptome einige Tage dauern, ohne daß das Allgemeinbefinden darunter leidet. Wird der Verlauf des Leidens nicht durch Ruhe, Diät und Behandlung hintangehalten, so schreitet der Prozeß fort, indem die blutig-schleimigen Stuhlentleerungen häufiger erfolgen, Tenesmus und Leibschmerzen an Häufigkeit zunehmen. Die Zahl der Stuhlentleerungen ist je nach dem Fall verschieden. In leichten Fällen fünf bis sechs, bei mittelschweren bis zwanzig und bei ganz schweren noch häufiger, in 24 Stunden. Kinder haben mehr Neigung zum Stuhl. Die Entleerungen behalten im Verlauf der Krankheit nicht immer die gleiche Beschaffenheit. Nach dem ersten Stadium des Leidens wechseln dieselben oft die Farbe und Konsistenz, oft werden sie ganz flüssig und sind von grünschwarzem bzw. grauem Aussehen, enthalten jedoch stets Blutgerinnsel und Schleim, oder auch Schleimfetzen. In weit fortgeschrittenen Fällen werden sie eitrig, schokoladeähnlich und haben dann einen aashaften Geruch.

Unter diesen Symptomen fühlen sich die Kranken sehr elend und abgeschlagen. Abgesehen von spontanen Leibschmerzen ist auch der Bauch druckempfindlich, besonders im Verlaufe des Colon und S Romanum bis zum Colon ascendens. Dann und wann besteht auch Meteorismus. Das Durstgefühl ist erhöht, Erbrechen ist selten. Proctitis ist ein häufiges Symptom, besonders bei Kindern, mit Neigung zum Prolaps.

Die Leber verhält sich je nach dem Fall verschieden. In einigen Fällen jedoch trifft man dieselbe schon frühzeitig angeschwollen und druckempfindlich.

Eiweiß im Harn ist nur in wenigen Fällen im akuten Stadium vorhanden, in der Mehrzahl aber der Fälle bleibt der Urin während der Krankheit eiweißfrei.

Darmblutungen, als Enterorrhagien, wie bei Typhus abd., gehören zu den Seltenheiten. Es gibt jedoch hämorrhagische Formen von der Amöbenruhr, die aber häufiger bei Kindern vorkommen. Sie bekunden sich dadurch, daß nach den ersten typischen Dysenteriestühlen plötzlich rein blutige Ausleerungen erfolgen, und welche, wenn sie nicht bald aufhören, die Kranken erschöpfen und schnell letal enden. Strong beschrieb mehrere solcher Fälle, die zum Tode führten.

Dauer der Krankheit: Wie bei allen Leiden gibt es auch bei der Amöbenruhr Fälle, zumal leichte, die mit Diät, Bettruhe und dgl. zur Heilung kommen können. In der Mehrzahl aber der Fälle nimmt die Krankheit einen chronischen Verlauf, entweder durch das Fortbestehen der Symptome oder durch Auftreten von verschiedenen Komplikationen. Außerdem kommen auch Fälle von ganz latentem Verlauf vor, die sich durch nur geringe Krankheitserscheinungen auszeichnen. Oft auch fühlen sich die Kranken nach Vorübergehen der Beschwerden gesund, als sich nach einigen Tagen wieder neue blutig-schleimige Stühle einstellen. Das kann ein drittes und viertes Mal wiederholt werden. Derartige Fälle können monate- und jahrelang latent bleiben, ohne daß die Kranken ernst daran leiden, wieder akut werden, oder schließlich Anlaß zu Komplikationen (gewöhnlich Leberabszeß) geben.

Der Verlauf der chronischen Amöbenruhr gestaltet sich, je nach der Schwere des Leidens, verschieden. Den gewöhnlichen typischen Stühlen folgen nicht selten Ausleerungen von diarrhöischer Beschaffenheit, diesen wieder oft hartnäckige Stuhlverstopfungen. In schweren Fällen setzt sich der Prozeß fort durch Abgang von großen Mengen Flüssigkeit mit nekrotischen Schleimhautfetzen, von großen Dimensionen, gemengt. Das Aussehen der Stühle ist dunkel-schokoladeähnlich und von sehr üblem Geruch begleitet. Die Patienten leiden sehr unter Leibschmerzen und werden äußerst erschöpft. Das Abdomen ist auf Druck sehr schmerzhaft und aufgetrieben. Die Zunge ist belegt oder trocken und rot. So auch Schlund und Speiseröhre. Der Appetit ist kapriziös, entweder lebhaft oder fehlt ganz. Psychisch sind die Kranken unter diesen Leiden deprimiert. Oft ist auch der Bauch, zumal im weit fortgeschrittenen Stadium und soweit keine anderen Komplikationen vorhanden sind, eingesunken. Bei der Untersuchung besteht, wie erwähnt, große Druckempfindlichkeit, oft fühlt man die erkrankten Partien des Dickdarms durch Pal-

pation als dicke, harte Stränge. Allmählich werden die Kranken zum Skelett abgemagert. Die Krankheit führt dann entweder durch sich selbst, oder durch Komplikationen zum Tode.

X. Komplikationen und Nachkrankheiten.

Die gewöhnlichste Komplikation der Amöbendysenterie ist der Leberabszeß. Fast 85 Proz. der tropischen Leberabszesse verdanken ihre Entstehung der Amöbendysenterie, während bei der bacillären Ruhr die Leberabszesse nur selten vorkommen. Es genügt, hier zu erwähnen, daß bei 1860 Fällen von tropischer Ruhr der Leberabszeß 420mal beobachtet wurde (28 Proz.), um den Zusammenhang beider Erkrankungen zu zeigen.

Die tropischen Leberabszesse entstehen entschieden infolge der Einwanderung der Dysenterieamöben aus den Darmgeschwüren in die Leber. Auch das Auffinden der Parasiten in den Kapillaren der Leberabszeßwandungen läßt annehmen, daß die Parasiten ihren Weg in die Leber durch die Vena portarum machen. Ob die Amöben direkt oder erst durch Verschleppung von Bakterien die Vereiterung verursachen, ist vorläufig unentschieden, sicher ist es aber, daß man noch frische Herde in der Leber findet, die nur Amöben und keine anderen Mikroben enthalten. Auch bei großen Leberabszessen werden die Amöben oft — allerdings in alten Abszessen — ohne Beimengung von Bakterien angetroffen. Auch in den Schnittpräparaten der Leberabszeßwandungen findet man oft die Amöben ohne andere Bakterien.

Die Zeit, welche zwischen der ursprünglichen dysenterischen Darmerkrankung und dem postdysenterischen Leberabszeß liegt, kann von sehr verschiedener Dauer sein. Gewöhnlich vergehen mehrere Wochen, bis sich ein Leberabszeß mit Sicherheit feststellen läßt; es kommen aber Fälle, wenn auch selten, vor, in denen schon 2 oder 3 Monaten nach dem Beginne der Dysenterie Leberabszeß konstatiert wurde. — Andere Leberabszeßfälle nehmen aber eine viel längere Zeit in Anspruch. Es handelt sich um latente Fälle, die schon vor vielen Monaten eine Dysenterie überstanden haben, in der Zwischenzeit sich gesund fühlten und zuletzt an Leberabszeß erkrankten. —

Die Leberabszesse sind einfach oder multipel. Die einfachen sitzen gewöhnlich im rechten Lappen und erreichen eine enorme Größe (bis kindskopfgroß); die des linken Lappens sind seltener und kleiner. Die multiplen Leberabszesse (wenigstens in den Fällen, wenn ihre Zahl über drei oder vier beträgt) sind gewöhnlich sehr klein bis höchstens zu Apfelsinengröße. Manchmal sind sie so zahlreich, daß die Leber davon ebenso dicht durchsetzt sein kann, wie etwa von zahlreichen Krebsknoten. Außerdem kommen inselförmige nekrotische Stellen vor, die zwar keine Eiterhöhle bilden, mikroskopisch aber aus nekrotischen Zellen und Haufen von Amöben bestehen*).

---

*) Verf. sah einen Fall von Leberabszeß im Regierungshospital bei einem 2-jährigen Mädchen (operiert von Webb-Jones). Die Amöben waren sehr zahlreich und sehr lebhaft beweglich. Das Kind starb zwei Tage nach der Operation. Der operierte Abszeß war faustgroß, im Dickdarm waren die Geschwüre schon vernarbt. Anamnestisch hat das Kind zwei Monate vorher an „Darmkatarrh" gelitten.

Die Prognose der Leberabszesse ist, soweit sie einfach, und dem Messer zugänglich sind, eine gute. Bestehen aber multiple Abszesse, dann ist die Prognose sehr ungünstig.

Zu den Leberabszessen gesellen sich oft (nach Verfassers Statistik in 8—10 Proz. der Fälle) Pyothorax und Lungenabszeß, und zwar Pyothorax allein häufiger als mit Lungenabszeß kompliziert, Lungenabszesse jedoch ohne Pyothorax seltener. Beim Lungenabszeß finden sich die Amöben während des Lebens im Auswurfe in großer Zahl; auch in den Schnitten des Abszesses finden sich dieselben wie beim Leberabszeß.

Gehirnabszesse kommen nach postdysenterischen Leberabszessen nach Verfassers Statistik bei 3 Proz. der Fälle vor. Auch sie verdanken ihre Entstehung den Dysenterieamöben, da diese Parasiten nicht nur im Abszeßeiter, sondern auch in den Kapillaren der Abszeßwandungen zu finden sind.

Eine verhältnismäßig nicht seltene Komplikation der Amöbendysenterie ist die Appendicitis, und zwar entweder allein als einfache Verschwärung des Wurmfortsatzes mit typischen Amöbengeschwüren (Verfasser, HOPPE-SEYLER) oder neben der dysenterischen Erkrankung anderer Dickdarmabschnitte. Bei fortgeschrittener Erkrankung des Appendix entstehen Gangrän und Perforationsperitonitis. Perityphlitische Abszesse nach dysenterischer Erkrankung des Coecums oder auch des Wurmfortsatzes selbst gehören nicht zu den seltenen Komplikationen. Sie kommen namentlich bei chronischen Dysenteriefällen vor und machen merkwürdigerweise während des Lebens, soweit sie abgekapselt bleiben, keine besonderen Beschwerden. In diesem Zustande findet man sie post mortem entweder um das Coecum oder um die Flexura hepatica, sowie auch zwischen Leber und rechter Niere. Gelegentlich können diese abgekapselten Abszesse zur Entstehung allgemeiner eitriger Peritonitis führen.

Die Perforationsperitonitis kommt, wie schon erwähnt, bei schweren Dysenteriefällen vor. Bei chronischen Fällen sah Verfasser zweimal einen Durchbruch der Bauchmuskeln, einmal in der Cöcal- und ein anderes Mal in der Sigmoideagegend.

Milzabszesse sind selten. In einem bis jetzt vom Verfasser beobachteten Falle (es handelte sich um drei haselnußgroße Abszesse) waren im Eiter keine Amöben vorhanden.

Mediastinalabszesse wurden vom Verfasser einige Fälle beobachtet, und zwar in Gesellschaft nebst anderen suggerativen bzw. septischen Prozessen an der Bauch- und in der Brusthöhle.

Pericardialabszesse wurden vom Verfasser gleichfalls beobachtet, und zwar waren sie in zwei Fällen das Resultat einer Perforation des im linken Lappen befindlichen Abszesses durch das Diaphragma in den Pericardialsack.

Sonst kommen, wenn auch selten, Gelenkentzündungen bei chronischen Fällen vor. JÜRGENS sah zweimal skorbutähnliche Erscheinungen und zweimal Thrombose der Vena femoralis, die in einem der Fälle die Amputation des Oberschenkels notwendig machte. Diese seltenen Komplikationen sind natürlich rein sekundärer Art und nicht etwa durch Amöbeneinwanderung bedingt.

Myelitis und Neuritis, sonst häufige Komplikationen bei der epidemischen Ruhr, sind bei der Amöbendysenterie nicht beobachtet worden.

XI. Prophylaxe und Behandlung der Amöbendysenterie und der Leberabszesse.

Aus den im Kapitel der Aetiologie der Amöbendysenterie dargelegten Erörterungen geht hervor, daß man bei der Prophylaxe in den mit dieser Krankheit verseuchten Ländern in erster Linie dem Trinkwasser und den mit diesem in Berührung kommenden Nahrungsmitteln die größte Aufmerksamkeit zuzuwenden hat. Da auch durch Staub und Insekten die Dysenteriekeime verschleppt werden können, so muß vor allem für die Desinfektion der Faeces Sorge getragen werden.

Zur Verhütung der Krankheit muß man sich den klimatischen Verhältnissen entsprechend durch passende Kleidung, regelmäßige Leibesübungen und dgl. zu schützen suchen. Schwer verdauliche Speisen, Alkoholismus und andere Exzesse müssen durchaus vermieden werden.

Da der Mensch, wie bei anderen Infektionskrankheiten, der Träger der Dysenteriekeime ist, ist es notwendig, nicht nur jeden Erkrankungsfall zu erkennen und zu beseitigen, sondern auch auf die latenten bzw. chronischen Dysenteriefälle durch die mikroskopische Untersuchung ihrer Ausleerungen zu achten. Es müssen deshalb auch hier die dysenterischen Ausleerungen wie bei Typhus und Cholera rechtzeitig und gründlich desinfiziert werden.

In Ermangelung eines spezifischen Mittels gegen die Amöbendysenterie bleibt uns nichts anderes übrig, als mit Bezug auf die Lokalisation des dysenterischen Prozesses durch eine energische örtliche Behandlung die Krankheit zu bekämpfen. Am leichtesten wird es erreicht, wenn man gleich in den Darm genügende Mengen einer antiparasitären Lösung eingießt. Als solche ist das vom Verfasser schon mehrfach erprobte Verfahren, die Behandlung der Krankheit mittels hoher Darmeingießungen mit Tanninlösungen zu empfehlen. Es wird damit nicht gesagt, daß die Behandlung per os ganz zu verwerfen ist. Kalomel und insbesondere Ipecacuanha können immer in leichten Fällen von Nutzen sein, auch bei der Behandlung per rectum als Unterstützungsmittel dienen, jedoch in den meisten Fällen erreicht man eine prompte vollständige Heilung der Dysenterie mit der „Enteroklyse". Es muß deshalb schon bei den ersten Symptomen der Krankheit zu den hohen Darmeingießungen geschritten werden.

Unter den antiparasitären Mitteln, die für die intrarektale Behandlung in Betracht kommen, sind diejenigen, die den Prozeß allein beeinflussen, ohne für den Organismus schädlich zu sein, vorzüglich die erwähnten Lösungen von Gerbsäure, in erster Reihe zu nennen. Das Tannin in einem Verhältnis von 0,5:100 hat bis jetzt die schönsten Erfolge gegeben. Dazu gebrauchen wir 10,0 Tannin zu 2 l Wasser + 30 Tropfen Laudanum für eine hohe Eingießung (für leichte Fälle genügt die Hälfte davon). Für chronische Fälle sind natürlich die Resultate nicht so günstig wie bei den akuten jedoch leistet auch hier, wenn keine Komplikationen vorhanden sind, die Methode gute Dienste.

Es muß gleich hier bemerkt werden, daß die hohen Eingießungen, welche in den ersten Tagen zwei- bis dreimal täglich angewendet werden, noch nach dem Verschwinden der Symptome eine Zeitlang fortgesetzt werden müssen.

Ueber die Einzelheiten der Methode sowie die operative Behandlung der chronischen Dysenterie mittels Appendikostomie sei hier auf die ausführliche Arbeit des Verfassers „Die Behandlung der Dysenterie" im Handbuch der Therapie innerer Krankheiten von Penzoldt & Stintzing, I. Bd., verwiesen.

Bei einer gründlichen Behandlung der Dysenterie kommen Leberabszesse sehr selten vor. Ihr häufiges Auftreten nach überstandener Amöbenruhr erfolgt fast immer bei Fällen latenten Charakters oder nach einem Anfall, wenn auch von kurzer Dauer, der nicht sachgemäß behandelt wurde. Zu der Abszeßbildung prädisponieren: Ueberanstrengung, schlechte Lebensweise und Alkoholismus. Es ist deshalb em Platze, daß Ruhrrekonvaleszenten für eine bestimmte Zeit eine vernünftige Lebensweise führen. Besteht aber eine Neigung zum Abszeß (häufiges Frösteln, Fieber, Leberschmerzen mit Anschwellung des Organs usw.), so kann man, wenn dies möglich ist, durch Klimawechsel die Abszeßbildung vermeiden. Man kann jedoch dem Leberabszeß vorbeugen, wenn zeitlich der Arzt dem Patienten die Bettruhe verordnet und ihr durch angemessene Diät, Abführmittel, Darmantisepticis u. dgl. behandelt. Bei entzündlichen Erscheinungen der Leber muß man die Kontrollierung des Blutes auf Leukocytose zur Hilfe nehmen. Für die Prophylaxis der Leberabszesse empfiehlt L. Rogers die Ipecacuanhabehandlung, welche darin besteht, daß man dem Patienten im sog. „präsuppurativen Stadium" größere Dosen von Ipecacuanha verabreicht, und zwar 2 g täglich. Um Erbrechen zu verhüten, nimmt der Kranke vorher Opiumtinktur und hält absolute Ruhe im Bett. Aus den Krankengeschichten von Rogers sowie aus den zahlreichen Veröffentlichungen anderer Aerzte aus Indien ergibt sich, daß diese Methode große Erfolge zeitigte. In den europäischen Krankenhäusern von Kalkutta, wo die Ipecacuanhabehandlung seit mehreren Jahren angewandt wird, kommen keine Leberabszesse mehr vor. Das Verfahren wird von R. nicht nur prophylaktisch angewendet, sondern auch bei operierten Leberabszessen, zumal bei Fortbestehen von Fieber und Leukocytose, um der Bildung von neuen Abszessen vorzubeugen. Man kann sonst das Mittel in keratinierten Pillen zu je 5 g mehrmals täglich geben.

Verf. hat die Methode bis jetzt bei mehreren Fällen von „Leberanschwellung" erprobt. Die Pat. erhielten 3mal täglich 0,5 Pulv. Ipecac. durch 3 Tage lang — vorher 15 Tropfen von Laudanum — und mußten im dunklem Zimmer das Bett hüten. Der Erfolg war immer gut. Brown glaubt, daß auch mit anderen Mitteln, z. B. Benzosol, die gleichen Resultate erzielt werden könnten. Uebrigens ist die Behandlung des Leberabszesses mit Ipecac. schon lange her bekannt (Chevers, Maclean u. a.). Rogers jedoch gebührt das Verdienst dieselbe weiteren Kreisen bekannt gemacht zu haben.

L. Rogers hat in der letzten Zeit das Emetinum hydrochloricum, ein Alkaloid der Ipecacuanhawurzel, welches früher Vedder, als amöbentötendes Mittel vorgeschlagen hat, subkutan bei 2 Fällen von Dysenterie und einem Fall von Hepatitis angewandt. Er spritzt $^1/_3$ von einem Gramm des Mittels einmal oder zweimal

täglich. In beiden Fällen, von welchen der eine seit 3 Jahren existierte, verschwanden die Amöben rasch und die Heilung erfolgte in kurzer Zeit. Der Fall von Hepatitis kam gleichfalls schnell, ohne Abszedierung der Leber, nach zwei Emetineinspritzungen, zur Heilung. (British med. journal 22. June 1912.)

Die Leberabszesse behandelt ROGERS mit Punktion mittels Troicart und spült dann die Abszeßhöhle mit 1-proz. Chininlösung aus. In Verf. Händen — bei einer großen Zahl von Fällen — starben die Amöben in der Abszeßhöhle bei täglicher Ausspülung von 1-proz. Chininlösung (in einem Fall bis zum 18. Tage fortgesetzt), nicht. Im Abszeßeiter waren stets große Mengen von lebenden Amöben vorhanden. Es bleibt also nichts anderes übrig, als die Leberabszesse, wie andere Eiterhöhlen, breit zu öffnen und nach den altbewährten Methoden weiter zu behandeln.

Literatur.

ALLAN, W., Amoebae in the Stools of Pilgrims. New York med. journ., Vol. 9, **1909**.

ANNESLEY, Researches into the diseases of India. London **1841**.

AUERBACH, Ueber die Einzelligkeit der Amöben. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 7, **1856**.

BAELZ, Ueber einige neue Parasiten des Menschen. Berl. klin. Wochenschr., 1883, S. 237.

BEHLA, R., Die Amöben. Berlin **1898**.

BENSEN, W., Die Darmprotozoen des Menschen. Verh. Ges. Naturf. u. Aerzte, 80. Vers., 2. Hälfte, **1909**.

BEIJERINCK, M. W., Kulturversuche der Amöben. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, **1896**.

BOAS, Amöbenenteritis. Deutsche med. Wochenschr., **1896**, Nr. 14, S. 214.

BROWN, W. C., Amoebic or Tropical Dysentery, its complications and treatment. London **1910**.

CALANDRUCCIO, Animali parassiti dell'uomo in Sicilia. Atti dell'accad. Gioenia, **1890**, Ser. 4.

CASAGRANDI & BARBAGALLO, Ricerche sull Amoeba coli (Loesch). Atti accad. med. di Catania, **1895** und Ann. igien. sperim., Gaz. Osped. Milano, **1896**.

CASTELLANI, Parasitology, Vol. 1, **1908** und Some Researches on the Etiology of Dysentery in Ceylon. Journ. of hyg., **1904**, p. 495.

CAUSSADE & SOLTRAIN, Lancet, **1907**, p. 694.

CELLI, Etiologia della dissenteria. Ann. d'igine sperim., Vol. 6, fasc. 2.

CELLI & FIOCCA, Intorno alla Biologia delle Amebe. Ann. d'igiene sperim., Vol. 5, fasc. 2.

CHEVERS & MACLEAN, zit. bei BROWN.

CIROLIA, L'étiologie de la dysent. des pèlerins. Bull. Quarant., 9. Juni **1904** (Alexandrien).

COHEN, Deutsche med. Wochenschr., 2. Juli **1891**.

COUNCILMAN & LAFLEUR, Amoebic Dysentery. John Hopkins Hospital Reports, Vol. 2, **1891**.

CUNNINGHAM, Seventh annual rep. of the Sanit. Commiss. with the Governm. of India. Calcutta **1870**.

— On the developpment of certain microsc. organ. occuring in the intestinal Canal. Quart. journ. of microsc. sc., Vol. 21, **1881**.

CRUVEILHIER, Anatomie pathol. du corps humaine. 38 et 40 livr. in folio.

DEYCKE & RESCHAD BEY, In RIEDER PASCHA, „Für die Türkei". Jena, Fischer, **1904**.

DOCK, Observations on Amoeba coli in Dysentery etc. Daniel's Texas med. journ. **1891**.

DOCK, Ipecacuanha-treatment of Dysentery. New York. med. journ., Vol. 90, **1909**.

DOFLEIN, Die Protozoen als Krankheitserreger, 2. Aufl., **1909**.

— Amöbenstudien. Arch. f. Protistk., Suppl. I, **1907**.

Dopter, Arch. de méd. expér. etc., 1. Série, T. 19, **1907**. (Anatomie pathol. de la dyss. expériment.)
— Sur quelques points relatifs à l'action patholog. de l'amibe dysent. Ann. Inst. Pasteur, **1905**, Juillet.
Dudan & Leroy, Semaine médicale, **1907**, Nr. 38. (Abcès à amibes des deux joues.)
Dutronlau, Maladies des Européens dans les pays chauds. Paris **1868**.
Eichberg, Philadelphia Med. News, Vol. 14, **1891**.
Elmassian, Sur une nouvelle espèce amibienne chez l'homme. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 52, **1909**.
Fajardo, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, Nr. 20, **1890**.
Fenoglio, Enterocolite per amoeba coli. Arch. ital. de Biol., Vol. 14, **1890**.
Feyrer, S., Tropical diseases. London, Churchill, **1881**.
Flexner, On the etiology of trop. dysentery. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, Nr. 19, **1900**.
— Amoebe in an abscess of the Jaw. John Hopkins Hosp. Bull., Vol. 25, **1892**.
Frosch, P., Zur Frage der Reinzüchtung der Amöben. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, **1896**.
— Beiträge zur Biologie saprophyt. Amöben. Zeitschr. f. Krebsforsch., Vol. 8.
Garin, La dysentérie amibienne autochthone. Semaine méd., Année 30, p. 397 bis 398, **1910**.
Gouducheau, A., Sur une culture amibienne. Bull. soc. path. exot., T. 2, **1909**.
Graig, Ch., A new intestinal Parasite of man. Journ. of med. sc., Vol. 132, Nr. 2, **1906**.
— Journ. of trop. med., 15. April **1909**.
— Journ. of infect. diseases, Vol. 5, Nr. 3, **1908**.
Grassi, Dei protozoi parassiti e specialm. si quelle che sono nell'uomo. Gazz. med. ital., **1879**, p. 45.
— Intorno ad alcuni protist entoparassiti etc. Atti della soc. ital. di science natus, Vol. 24, **1882**.
— Significato patolog. dei protozoi parassiti dell'uomo. Atti della Reale accad. dei Lincei, Rendic. 4, **1888**.
— Morphologia e sistematica di alcuni protozoi parassiti. Ibid.
Griesinger, Gesammelte Abhandlungen, **1872**.
Gross, Beobachtungen über Amöbenenteritis. Arch. f. klin. Med., Bd. 20, 429.
Gruber, A., Der Teilungsvorgang der Euglypha alveolata. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 35—38. Studien über Amöben, Bd. 41, **1885**.
Hara, S., Beiträge zur Kenntnis der Amöbendysenterie. Frankf. Zeitschr. f. Pathol., Bd. 4, Heft 3, **1910**.
Harris, Amoebic dysentery. Americ. journ. of the med. sc., Vol. 115, **1898**.
— Virch. Arch., Bd. 166, **1901**.
Hartmann, Max, Untersuchungen über parasitäre Amöben. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 18, 207—220.
— Eine neue Dysenterieamöbe. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12.
Haasler, Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 2 u. 3.
Herodot, 8, 115.
Hlava, Ueber die Dysenterie. Zeitschr. f. böhm. Aerzte in Prag. Ref. Centralbl. f. Bakt., **1887**, Nr. 18.
Hoppe-Seyler, Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 25.
Hoyt, Philippine journ. of med. sc., Vol. 3, Nr. 5, **1908**.
Huber, Untersuchungen über Amöbendysenterie. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 67, **1909**.
Hunter, John, Observations on the diseases of the army in Jamaica. London 1788.
Jäger, Ueber Amöbenbefunde bei epidemischer Dysenterie. Berl. med. Wochenschrift, **1903**, Nr. 36.
Jürgens, Zur Kenntnis der Darmamöben usw. Veröffentl. a. d. Gebiet d. Militär-Sanitätswesens, **1902**.
Kartulis, Virch. Arch., Bd. 92, **1885**.
— Zur Aetiologie der Dysenterie in Aegypten. Ebenda, Bd. 105, **1886**.

KARTULIS, Zur Aetiologie der Leberabszesse. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, 1887.
— Ueber tropische Leberabszesse usw. Virch. Arch., Bd. 118, 1889.
— Dysenterie. Spez. Path. u. Therap. v. NOTHNAGEL, Bd. 5, Teil 3.
— Ueber pathog. Protozoen bei dem Menschen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 10.
— Einiges über die Pathogenität der Dysenterieamöben. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, 1891.
— Ueber mit Appendicitis kompl. Leberabszesse. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 48, 1904.
— Gehirnabszesse nach dysent. Leberabszessen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, 1904.
KIENEN, Die pathol. Anatomie d. Amöebiasis etc. Beihefte z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 8, 1909.
KOCH, R., Bericht über die Tätigkeit zur Erforschung der Cholera in Aegypten und Indien. Deutsch. Reichsanz. 1883 und Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 3, 1887.
KOIDJAMI, On a new parasitic Amoeba. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 51, 1909.
KOVACS, Zeitschr. f. Heilk., Bd. 13, Berlin 1892.
KRUSE & PASQUALE, Untersuchungen über Dysenterie und Leberabszesse. Zeitschrift f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 14, 1893.
KRUSE, W., Ueber die Ruhr als Volkskrankheit und ihre Erreger. Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 4.
LAFLEUR, John Hopkins Bulletin, 1890, Vol. 1.
LAMBL, Beobachtungen und Studien aus dem Gebiete der pathol. Anatomie und Histologie. Aus d. Franz-Joseph-Kinderhospital in Prag, Teil I, Prag 1860.
LEIDY, Proceedings of the acad. of nat. sc. of Philadelphia, 1874 et 1877 etc.
LESAGE, Sem. méd., T. 1, 1905.
— Annal. Pasteur, T. 19, 1905.
— Culture de l'amibe de la dysentérie du pays chauds. Ann. Pasteur, 1905.
LEWIS, Sixth annual rep. of the Sanit. Commissioner with the Governm. of India. Calcutta 1870.
LOESCH, Massenhafte Entwickelung von Amöben im Dickdarm. Virch. Arch., Bd. 65, 1875.
LÖWENTHAL, Deutsche med. Wochenschr., 1905, Nr. 7.
LUTZ, Zur Kenntnis der Amöbenenteritis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, 1891.
MAGGI, Atti dell' Instituti Lombardo, 1876.
MANNER, Ein Fall von Amöbendysenterie mit Leberabszessen. Wien. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 8—9.
MARCHOUX, Dysentery and Liverabsc. Brit. med. assoc., 1908; Med. Rec. New York, Vol. 109.
MUSSER, University medical mag., Vol. 3, 1890.
MASSIUTIN, Ueber die Amöben als Parasiten des Dickdarmes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, 1889.
MAY, zit. bei DOFLEIN.
MÉNOTIER, P., Salpingite amibienne. Arch. de parasitol., T. 14, p. 154, 159, 1910.
MONTI, Kulturen der Amöben. Bull. Scient. Pavia, 1895, Nr. 1.
MUSGRAVE & CLEGG, Amebas: their cultivation and etiologic significance. Manila, Reports of the Biological Laboratories, 1904.
NASSE, Arbeiten aus der chirurgischen Klinik zu Berlin. Centralbl. f. Bakt., Bd. 11, 1892.
NOC, Ann. de l'inst. Pasteur, 1909, Nr. 3, p. 177.
NORMAND, Notes sur deux cas de Colite parasitaire. Arch. de méd. nav., T. 32, 1879.
OGATA, Ueber die Reinkultur gewisser Protozoen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 14, 1893.
OSLER, John Hopkins Bulletin, Vol. 1, 1890.
Papyrus Ebers, Uebersetzung von JOACHIM. Berlin 1900.
PERRONCITO, I parassiti dell' uomo degli animali, Milano 1882.
PEYROT & ROGER, Abscès dysenterique du foie avec amèbes. Le médicine moderne, 1896, p. 232.

Pilgrim, Drury, Calvat, Greig, Nott, The Ipecacuanha-treatment of acute hepatites. Indian med. gazette, Calcutta, Sept. **1910**.

Posner, Ueber Amöben im Harn. Berl. med. Wochenschr., **1893**, Bd. 30, Nr. 28.

Prowazek, Ueber paras. Flagellaten. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 21, **1901**.

— Entam. buccals. Arb. ai. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 22.

Quinke & Roos, Ueber Amöbenenteritis. Berl. klin. Wochenschr., **1893**, Nr. 45.

Rogers, L., Tropical, or amoebic abscess of the liver etc. 76. Meeting of Brit. med. assoc., Vol. 175, **1908**.

— Fevers in the tropics. London **1908**.

Rokitansky, Lehrbuch der pathol. Anatomie: Bd. 3, H. 1, S. 207.

Römer, Amöben bei Dysenterie und Enteritis. Münch. med. Wochenschr., 1898, Nr. 2.

Roos, Zur Kenntnis der Amöbenenteritis. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 33, **1894**.

Ruge, Art. Amöbenruhr in Menses Handb. d. Tropenkrankh.

Schardinger, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, Nr. 12—22 und Bd. 22, Nr. 1, 3.

Schaudinn, F., Untersuchungen über die Fortpflanzung d. Rhizopoden. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 19, H. 3, **1903**.

Schuberg, Die parasitären Amöben d. Menschen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, **1893**.

Shiga, Ueber den Dysenteriebacillus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, **1898**.

— Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 43—45.

Simon, John Hopkins Bulletin, Vol. 1, **1890**.

Sorgo, Ein Fall von autochthoner Amöbenenteritis. Wien. klin. Wochenschr., **1895**, Nr. 18.

Steinberg, Zeitschr. f. neue Med., **1862**, Nr. 20—24 (russ.).

Stengel, Philadelphia Med. News, **1890**.

Strong & Musgrave, Report on the etiology of the dysentery of Manila. Report of the surgeon general, June 30, **1900**.

Strong, P., Amoebic Dysentery, in Osler und Graes „System of Medicine“ und Philip. journ. of sc., **1904**.

— Intestinal haemorrhage as a fatal complecation in amoebic dysentery etc. Amer. med. Philadelphia, January 27, **1906**.

Tanaka, Bemerkungen über die Pathog. der Ent. dysent. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 57.

Tsujitani, Ueber die Reinkultur von Amöben. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 24, **1898**.

Viereck, Studien der in den Tropen erworbenen Dysenterie. Beitrag z. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg., **1907**, Beiheft 1.

Virchow, Arch. f. path. Anatomie, Bd. 1, S. 251.

Vivaldi, La Riforma medica, Vol. 10, Nr. 238, **1895**.

Walker, E. L., The parasitic Amoebae of the intestinal tract of Man and Animals. Journ. of med. researches, Febr. **1908**.

Werner, H., Studien über pathologische Amöben. Verh. deutsch. Naturf. u. Aerzte, 80. T., 2. Hälfte 2, p. 588, **1909**.

William & Barros, Abscess of the ovary due to infection by the amoeba coli. Proc. of the Royal med. Society, Gynecol. Sect., Vol. 3, Nrö 6, **1910**.

Wooley & Musgrave, Manille **1905** und Journ. Amer. med. assoc., **1905**.

Weitere Literatur über die Amöbendysenterie.

Amberg, S., Bull. John Hopkins Hospital Rep., **1901**.

Anderson, A. R. S., Dysentery with intestinal Amoebae without hepatic Abscess. Lancet V, 175, **1909**.

— Brit. med. journ., Vol. 2, 1244, **1908**; ebenda, April **1907**.

Blair, Haemorrhagic Diathesis in Amoebic Dysentery. Lancet, January **1905**.

Boggs, Virginia Med. Semi-Monthly. Richmond, **1908**.

Craig, Journal of the Assoc. of Military Surg., **1904**.

Dessy & Marolla, Sobre la essistencia de la enteritis dysent. y del abscesso dei higado en Argentina. Ann. med. Circ., **1905**.

Dopter, Les Dysenteries. Paris **1908**.

Fitz & Gerry, Boston med. and surg. journ., **1891**.

Giemsa, G., Fixierung und Färbung der Protozoen. Handbuch f. pathog. Protozoen, 1. Lief., Leipzig **1911**, S. 6.

Gilbert & Lippmann, Note sur la bactériol. des abscès trop. du foie. Soc. Biol., T. 63, 565, **1907**.

Goudenau, Cultivation de l'Amèbe dys. Gaz. hebd. soc. méd. Bordeaux, Avril—Oct., **1908**.

Greig, E. D. W., & Wells, R. T., Dysentery and Liver abscess in Bombay. Scientific. Memoirs. New Series, Nr. 47, Calcutta **1911**.

Hartmann, M., Untersuchungen über parasitische Amöben. Arch. f. Protistenk., Bd. 24, Heft 3, S. 163—181.

— Die Dysenterie-Amöben. Handbuch f. pathog. Protozoen, 1. Lief., Leipzig **1911**, S. 41.

Hartmann, M., & Withmore, Arch. f. Protistenk., Bd. 24, Heft 3, S. 182 bis 194.

Hildebrand, Ueber ruhrartige Erkrankungen in Deutsch-Südwestafrika. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., **1906**.

Kaup, Entero-Hepatites (Amoebiasis). Americ. vet. Review, Vol. 39, **1911**.

Lamb, Texas med. Rec. Fort Worth, Vol. 24, 1, **1906**.

Legrand, H., Deutsche med. Wochenschr., **1905**.

Manson, P., Sir., Amoebic Dys. and Liverabscess. Lancet 125, p. 741, **1908**.

Marshall, H. T., An unusual case of Amoebic Dys. Philipp. journ. of med. sc., IV. 5. **1909**.

Marchoux, Compt. rend soc. Biol., **1899**, p. 870.

Mc. Dill, Dys. Absc. of Liver in the Philipp. Islands. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 49, **1907**.

Mouton, Ann. Inst. Pasteur, T. 16, **1902**.

Muglister & Freer, Intest. Haemorr. Journ. of trop. med. and hyg., **1905**.

Nägler, K., Entwickelungsgeschichtliche Studien über Amöben. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 21, **1909**.

Nakao, Abe, Ueber die Aetiologie der Dysenterie. Arch. f. Hyg., **1908**, Nr. 65.

Nakagawa, Ueber Urheber der in Formosa end. Dysenterie. Mitteil. der med. Gesellsch. Tokio, **1909**.

Nydegger, West-Virg. med. journ., **1907, II**.

Oliviera, O. D., Dysenteria amoebica na infancia. Brazil Med. Riv, **1904**. p. 325.

Panès, H., Dysentérie amibienne. Toulon **1905**.

Plehn, A., Die Dysenterie in Kamerun. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**, S. 125.

Patterson, H. S., Endemie amoebic Dysent. in New York. Americ. journ. of med. scienc., N. F., Vol. 138, **1909**.

Powell, Brit. med. association of **1908**.

v. Prowazek, S., Zur Kenntnis der Entamöba. Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg., **1912**, H. 1.

— Beitrag zur Entamöba-Frage. Arch. f. Protistenk., Bd. 22, 345—350, **1911**.

Saundy & Miller, A case of amoebic Dysent. Brit. med journ., March **1909**.

Shiga, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 352, **1901**.

— Epidémiologie dysent. en Japon. Arch. méd. navale, Oct. **1906**.

— Zeitschr. f. Hyg., **1908** und Philipp. journ. of sc., **1906**, p. 396.

Strong, Publicat. of the Biol. Laborat. Manila **1905**.

Strong & Musgrave, The Pathology of the Intestinal Amoebiasis. Rep. Bureau of Govern. Labor., Manila **1905**.

Steffenhagen, Amöbendys. mit sekund. Leberabsz., **1901**.

Tuttle, Journ. of Amer. med. assoc., Chicago **1904** und Lancet, **1905**.

Vorolshisky, Protok. Ornisk. med., **1905**.

Wagh, Southern med. and surg. journ., Chattarooga **1905**.

WALKER, E. L., A Comparatic study of the amoebae in the Manila water supply, in the intestinal tract of healthy persons and in amoebic dysentery. Philipp. Journ. of scienc., Ser. B, Vol. 6, **1911**.

WASIELEWSKI & HIRSCHFELD, Zur Technik der Amöbenunters. (Kultur.) Hyg. Rundsch., Jahrg. 19, **1909**, p. 920.

WELLS, R. T., Aerial contamination as an fallacy in the study of Amoebic infections by cultural methods. Parasitology, Vol. 4, Nr. 3, **1911**.

WERNER, H., Entamoeba coli. Handbuch f. pathog. Protozoen, 1. Lief., Leipzig **1911**, S. 67.

WEYNON, C. M., Intestinal Amoebiasis. Lancet, **1908**, Vol. 175.

WITHMORE, R. E., Parasitäre und freilebende Amöben aus Manila und Saigon und ihre Beziehungen zur Dysenterie.

— Studien über Kulturamöben aus Manila. Arch. f. Protistenk., Bd. 23, S. 71 und 81, **1911**.

WÜLKER, G., Die Technik der Amöbenzüchtung. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 50, Nr. 19/21, **1911**.

Erklärung der Tafel.

Fig. 1 und 2. Typische Amöbengeschwüre verschiedener Größe. In der Mitte der Fig. 1 Perforation. (Photogramm nachkoloriert.)

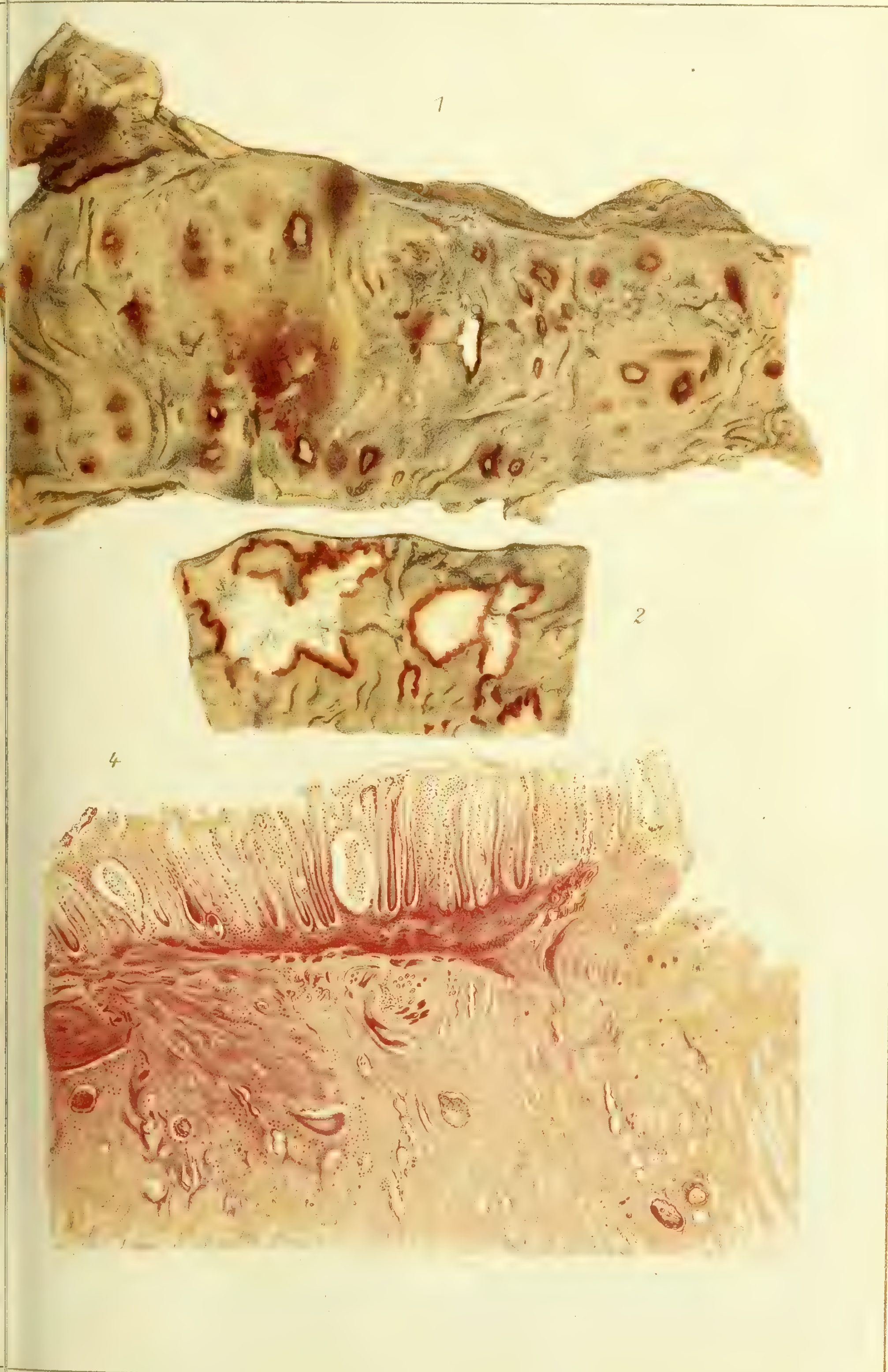
„ 3. Beginnendes Amöbengeschwür. Ein Teil der Schlauchdrüsen nekrotisch. Die Submucosa ödematös. Die Amöben in den Kapillaren und den Lymphräumen. Vergr. ca. 250-fach.

„ 4. Rand eines fertigen Amöbengeschwüres. Zahlreiche Amöben in der Submucosa und in den Schlauchdrüsen. Vergr. ca. 200-fach.



Kartulis

Verlag



...n Jena.

Lith. Anst. F. Weise, Jena.

IX.

Darmflagellaten des Menschen.

Von

Victor Jollos,

München.

Mit 15 Figuren im Text.

Während die pathogene Bedeutung der Darmamöben seit der grundlegenden Untersuchung Schaudinns im wesentlichen aufgeklärt erscheint, sind die Beziehungen der im Darme des Menschen festgestellten Flagellaten zu dysenterischen Erkrankungen noch recht zweifelhaft.

Wenn wir von vereinzelten zufälligen Befunden absehen und auch ältere ungenaue und daher keine Artdiagnose zulassende Angaben nicht berücksichtigen, so handelt es sich hier vor allem um zwei Flagellaten — Trichomonas intestinalis und Lamblia intestinalis —, die beide zur Ordnung der Protomonadinen gehören (mit denen wir im Anschluß an Hartmann die früher als „Polymastigina" bezeichneten Formen zusammenfassen, vgl. das Kapitel über „Allgemeine Protozoenkunde" in diesem Handbuche). Wenn nun auch vielleicht beide Arten sich in Zukunft als vollständig harmlose Darmbewohner ausweisen, so bleibt ihre Kenntnis dennoch von Interesse: für den Mediziner eben wegen ihres häufigen Vorkommens bei dysenterischen Erkrankungen sowie wegen der Aehnlichkeit gewisser Stadien mit Darmamöben, die leicht zu Verwechslungen und Fehldiagnosen führen kann, für den Biologen vor allem wegen der eigenartigen Befruchtungs- und Fortpflanzungsverhältnisse (Autogamie).

I. Trichomonas intestinalis.

Trichomonas intestinalis ist ein 5—15 μ langer und 2—5 μ breiter viergeißeliger (3 Vordergeißeln, 1 Randgeißel) Flagellat, dessen Gestalt etwas variiert und auch beim gleichen Individuum Schwankungen unterliegen kann, für gewöhnlich aber ungefähr birnförmig erscheint (Fig. 1).

Bei der mehr oder weniger flüssigen Beschaffenheit des Protoplasmas, die allein für sich eine Kugelgestalt bedingen würde, setzt eine derartige Form irgendwelche festen Skelettelemente voraus, die bei Trichomonas durch einen den Körper des Flagellaten der Länge nach durchziehenden elastischen „Achsenstab" gegeben sind.

Ob sich das Plasma direkt dem Achsenstab entlang auszieht, oder ob der Stab nur gewissermaßen zum Versteifen und Ausdehnen einer etwas festeren, feinen Oberflächenhaut dient, muß dahingestellt bleiben.

Das Plasma weist keinerlei verschiedene Schichten auf, erscheint auf gefärbten Präparaten ziemlich fein alveolär und stark körnig. Fast immer sind in ihm Nahrungsvakuolen von verschiedener Zahl und Größe mit wechselnden Einschlüssen (Bakterien usw.) zu beobachten.



Fig. 1. Trichomonas intestinalis (halbschematisch).

Am vorderen Ende des Parasiten befindet sich ferner ein — nicht immer gut erkennbares — Cytostom.

Der Kern liegt im vorderen Drittel der Zelle, besitzt runde oder ovale Gestalt und ist von einer deutlichen Membran umschlossen. Er besteht im Ruhezustand für gewöhnlich aus einem recht kompakten Karyosom und einem fast achromatischen Außenkern; doch finden sich auch Kerne mit mehreren Chromatinmassen oder sogar mit diffus verteiltem Chromatin, Formen, die wenigstens zum Teil als Vorbereitung zur Teilung (s. unten) aufzufassen sind.

Vor dem Kerne, dem Zellrande genähert, befinden sich die sogenannten Basalkörner, die von manchen Autoren (Dobell) auch als „Blepharoplast" bezeichnet werden. Es sind dies bei Trichomonas mindestens zwei, meist verschieden große, mit den üblichen Farbstoffen sich stark tingierende Körperchen, von denen die Geißeln und der oben erwähnte Achsenstab entspringen. Das eine von ihnen kann durch eine sehr häufig klar nachweisbare feine Fibrille („Rhizoplast") mit dem Karyosom (Centriol) des Kernes verbunden sein.

Nach den neueren durch die Arbeiten von Schaudinn, Prowazek, Hartmann u. a. begründeten Anschauungen über die Entstehung des Geißelapparates der Flagellaten geht das Basalkorn durch heteropole Teilung aus dem Karyosom des Kernes hervor, ein Vorgang, der auch noch beim ausgebildeten Individuum an dem Vorhandensein des eben erwähnten Rhizoplasten — der von der Teilung erhalten bleibenden Centrodesmose — zu erkennen ist. Durch weitere Teilungen des Basalkorns entstehen dann sekundäre Basalkörner oder direkt die Geißeln (deren Achsenfäden gleichfalls als persistierende Centrodesmosen aufzufassen sind).

Das Basalkorn von Trichomonas unterscheidet sich prinzipiell in nichts von den Basalkörnern vieler anderer Flagellaten. Es hat also auch hier nur den Wert eines Centriols und nicht den eines vollständigen Kernes. Demgemäß erscheint eine Homologisierung mit dem Blepharoplast (Kinetonucleus) der Binucleaten (Trypanosomen usw.), wie sie von manchen Forschern versucht worden ist, nicht berechtigt, da hierbei die vollständige Kernnatur des — sich z. B. regelrecht mitotisch teilenden — Kinetonucleus übersehen wird. Dem Basalkorn von Trichomonas entspricht dagegen nur das Basalkorn der Binucleaten, das bei diesen noch außer dem Blepharoplastkerne vorhanden ist.

Die Geißeln und anderen Fibrillen verteilen sich auf die beiden Basalkörner in der Weise, daß von dem größeren (das seinerseits vielleicht aus mehreren dicht nebeneinander liegenden Körnern besteht) die drei ungefähr gleich langen Vordergeißeln sowie der Achsenstab entspringen, während von dem kleineren aus zwei Fibrillen entstehen: eine vierte Geißelfibrille, die nach rückwärts verläuft, zunächst mit dem Körper des Flagellaten verschmolzen als Randfaden einer undulierenden Membran, um dann als freie Geißel zu enden, und eine Fibrille, die die

undulierende Membran gleichsam von innen abschließt und auf die zuvor beschriebene bei der Austrittsstelle der freien Endgeißel trifft.

Prowazek gab für Trichomonas lacertae Ursprung des Achsenstabes aus dem Kerne an, während Dobell für Tr. batrachorum, Hartmann für Tr. muris und Rodenwaldt für Tr. intestinalis auf die Entstehung aus dem Basalkorn hinwiesen, ein Verhalten, das Verfasser auch für Tr. lacertae bestätigen kann.

Die Vermehrung von Trichomonas erfolgt vor allem durch Längsteilung im Flagellatenzustand. Eine Beschreibung der cytologischen Vorgänge hierbei liegt für den Parasiten des Menschen nicht vor; sie dürften sich aber kaum von denen bei nahe verwandten Formen unterscheiden, die von verschiedenen Forschern — allerdings mit etwas differierenden Ergebnissen — genauer untersucht worden sind.

Nach eigenen Beobachtungen an Trichomonas lacertae, mit denen mir freundlichst zur Verfügung gestellte

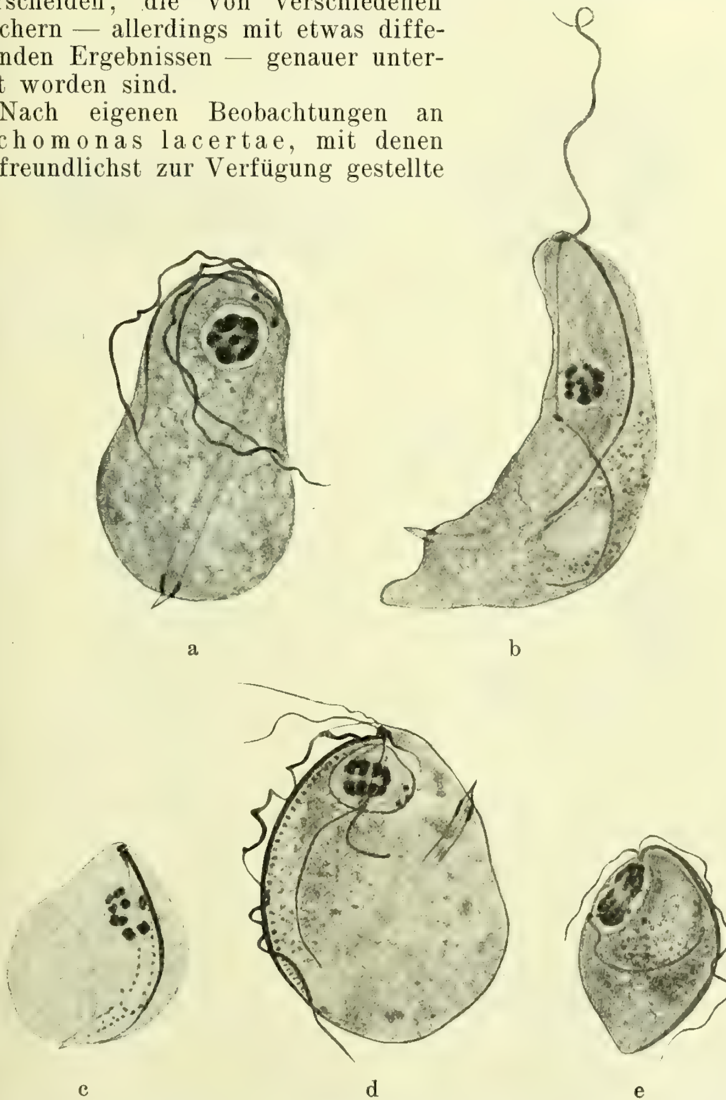


Fig. 2 a—e. Teilung von Trichomonas muris nach noch unpublizierten Zeichnungen von Kuczynski (Fortsetzung nächste Seite).

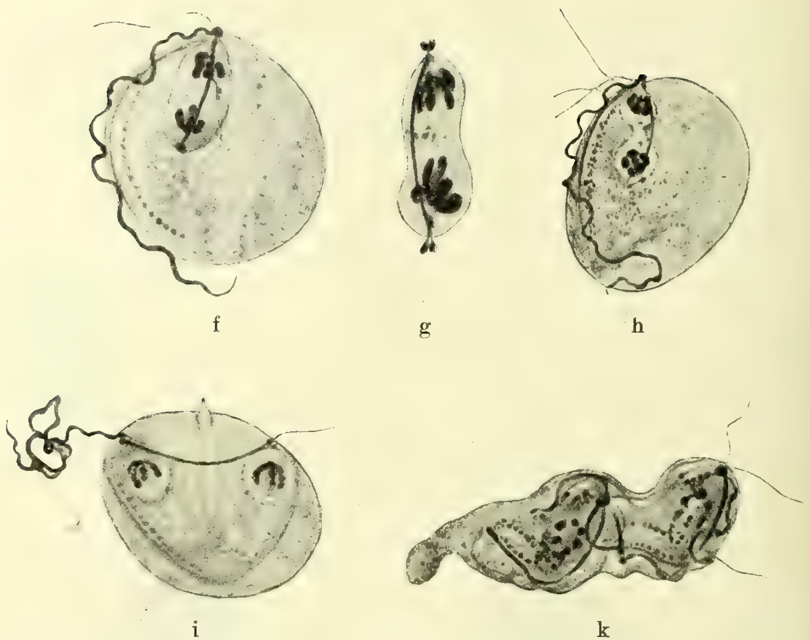


Fig. 2 f—k. Teilung von Trichomonas muris nach noch unpublizierten Zeichnungen von KUCZYNSKI.

(noch unveröffentlichte) eingehendere Untersuchungen von KUCZYNSKI an T. muris und T. caviae im wesentlichen übereinstimmen, erfolgt die Kernteilung auf mitotische Weise. Zunächst gibt das Karyosom chromatische Substanz an den Außenkern ab oder zerfällt gleich ganz Es entstehen dann chromosomen-tetradenartige Gebilde, deren Zahl nach KUCZYNSKI konstant ist, und zwar handelt es sich bei T. muris und caviae stets um acht „Doppelchromosomen“ (Fig. 2 c), die sich zu einer Aequatorialplatte anordnen, um später zu je vier an die Pole zu wandern (Fig. 2 d—f). Noch auf späten Telophasen läßt sich die Zahl dieser Elemente, wie die Figuren von KUCZYNSKI zeigen, klar erkennen. Die Tochterkerne rekonstruieren sich dann allmählich zu dem gewöhnlichen Stadium mit großem Karyosom. Schon während oder vor Beginn der zur Teilung führenden Kernumbildungsprozesse teilt sich auch das Basalkorn (resp. die beiden vorhandenen weichen auseinander), und das eine rückt um den Kern herum. Häufig kommt es hierbei zu Bildern, die den Anschein erwecken, als wenn die Basalkörner als Pole (Centriole) des sich gleichzeitig durchschnürenden Kernes und ihre Desmose als Kern-Centrodesmose funktionierten, wie dies auch von DOBELL angegeben ist. Bei diesen Stadien handelt es sich aber wohl nur um eine Uebereinanderlagerung (vgl. Fig. 2 g), da man in anderen Fällen einen selbständigen Teilungsapparat (Pole und Centrodesmose) im Kerne nachweisen kann. Häufig verläuft die Basalkörnerdesmose auch in weiter Entfernung vom Kern (Fig. 2 b), und schließlich kann die Kernmembran fast bis zum Schluß der Teilungsvorgänge erhalten bleiben, Feststellungen, die natürlich gegen die Centriolrolle der Basalkörner sprechen.

Wie die Kernmembran, so kann auch der „Achsenstab“ erst auf einem relativ späten Stadium schwinden, doch löst er sich gewöhnlich schon zu Beginn der Kernteilungsprozesse auf.

Die Geißeln werden entweder auf die beiden Tochterflagellaten verteilt (nach Dobell sollen bei dem Auseinanderrücken der Basalkörner mit dem einen zwei Vordergeißeln, mit dem anderen eine Vordergeißel und die Saumgeißel gehen) und dann ergänzt oder sämtlich von den Basalkörnern aus neugebildet. In gleicher Weise, d. h. durch Teilung der Basalkörner, entstehen auch die neuen Achsenstäbe. Die Plasmadurchschnürung erfolgt fast immer erst nach vollständiger Ausbildung all dieser Organellen.

Von der hier gegebenen Darstellung weichen die älteren Angaben v. Prowazeks und Dobells in mehreren Punkten ab. So wurden die Mitoseprozesse noch nicht klar erkannt; ferner sollen die Achsenstäbe nach Prowazek aus dem verschiedene Umwandlungen durchmachenden ursprünglichen Achsenstab, nach Dobell aus der ersten Basalkorndesmose durch Zerreißen entstehen.

Neben der gewöhnlichen Zweiteilung ist bei einigen Trichomonaden auch eine Dreiteilung beobachtet worden.

Abgesehen von der Teilung im Flagellatenzustand ist eine Vermehrung im Zusammenhang mit Encystierungsvorgängen beschrieben.

Zweierlei recht verschiedene Encystierungsprozesse sind für Trichomonaden angegeben worden, deren einer (bei T. intestinalis bisher allein beobachtet) offenbar in engstem Zusammenhang mit autogamer Befruchtung steht. Zunächst verlieren hierbei die Flagellaten Geißeln und Achsenstab und werden völlig amöboid. Ein Teil dieser Amöboidformen degeneriert unter Aufblähung von Plasma wie Kern und ähnelt dann den echten Darmamöben auch in der Größe sehr (vgl. Fig. 3). Es kann also, zumal bei der häufigen

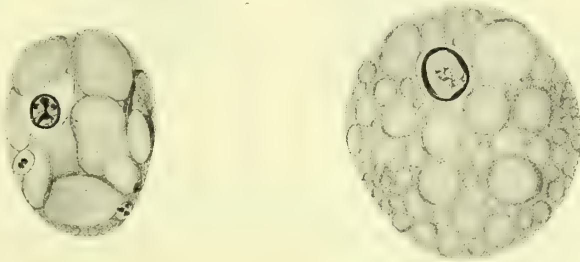


Fig. 3. Amöboide Degenerationsformen von Trichomonas intestinalis (nach Bensen).

Anwesenheit von Trichomonas intestinalis bei Dysenteriefällen leicht zu Verwechslungen kommen, die aber zu vermeiden sind, wenn eben vor allem auf die starke Aufblähung besonders des Plasmas bei diesen Stadien geachtet wird.

Die nicht degenerierenden Amöboidformen schreiten dagegen zur Encystierung. Nach Schaudinn und Prowazek sollen bei Tr. intestinalis hierbei immer zwei Individuen kopulieren, ein Vorgang, der aber von Bensen, dem wir die eingehendste Schilderung dieser Encystierungsprozesse verdanken, nicht beobachtet werden konnte und sicher nicht die Regel bildet. Nach Bensen erfolgt vielmehr eine Autogamie in der Cyste.

Zunächst teilt sich der Kern, und die beiden Tochterkerne rücken weit auseinander, können aber noch lange durch eine häufig recht dicke Desmose verbunden bleiben. Ungefähr gleichzeitig wird an der Oberfläche eine gallertige Hülle ausgeschieden, und im Inneren bildet sich ein stark anwachsender „Reservestoffkörper", der bald den weitaus größten Teil der Zelle erfüllt. Das Protoplasma bildet nur einen relativ schmalen Belag um ihn herum. Die Kerne liegen auf beiden Seiten des Reservestoffkörpers ungefähr einander gegenüber. — Je nach der Größe des Reservestoffkörpers unterliegt auch die Größe dieser Cysten erheblichen Schwankungen. Eine feste Cystenmembran ist auf diesem Stadium noch nicht vorhanden, und es kommt daher auch noch — ebenso wie auf dem Amöboidstadium — zu Teilungen der ganzen Cyste (Fig. 4). Nach Ausbildung von Cystenmembran und Reservekörper folgt eine Reihe von Veränderungen an den Kernen: zunächst Reduktionsteilungen beider Kerne, hierauf Aneinanderrücken und Vereinigung derselben. Das auf diese Weise entstehende Synkaryon teilt sich wiederholt, so daß eine (verschieden große) Anzahl von Kernen entsteht, die zu den Kernen zahlreicher junger Flagellaten werden sollen. Das Ausschlüpfen solcher kleiner Trichomonaden ist allerdings bisher nicht beobachtet worden. Auch die soeben geschilderten cytologischen Einzelheiten treten gerade bei Trichomonas intestinalis weniger klar hervor und sind daher nicht ganz einwandsfrei zu deuten. Viel klarer erscheinen dagegen alle diese Vorgänge bei einer nahe verwandten Form aus dem Darme der Eidechse (s. Fig. 5), wo sie von Prowazek auch im Leben verfolgt werden konnten.

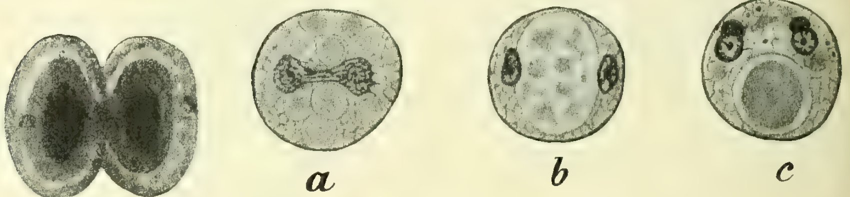


Fig. 4.



Fig. 5.

Fig. 4. Teilung einer „Autogamiecyste" von Trichomonas intestinalis (nach Bohne & Prowazek).

Fig. 5. Autogamie bei Trichomonas lacertae nach Prowazek & Hartmann. a erste Kernteilung. b Cyste mit gegenüberliegenden „Gametenkernen" und „Reservekörper". c, d Reduktionsteilung. e Zusammenrücken der reduzierten Kerne. f Cyste mit Synkaryon.

In den letzten Jahren haben verschiedene Forscher (Dobell, Wenyon, Alexejeff) die Zugehörigkeit dieser Cysten zum Entwickelungskreis von Trichomonaden bestritten und sie sogar für Pilze erklärt, ohne allerdings genügend stichhaltige Gründe für diese Anschauung anführen zu können, zumal da andererseits von Prowazek die Encystierungsvorgänge, wie eben erwähnt, im Leben verfolgt worden sind. Immerhin bedürfen diese Prozesse aber noch weiterer genauer Untersuchungen.

Während bei T. intestinalis in den „Autogamiecysten" nach Verschmelzung der reduzierten Kerne bisher nur Kernteilungen (Bildung zahlreicher Tochterindividuen?) beobachtet wurden, kann bei der verwandten Form aus der Eidechse nach Prowazek das Synkaryon auch unmittelbar zum Kern eines einzigen jungen Flagellaten werden, oder endlich, es bildet sich im Inneren der „Autogamiecyste" nach der Kernverschmelzung eine neue derbe Membran, und es entsteht auf diese Weise eine richtige Dauercyste.

Ganz andersartige Encystierungsvorgänge sind von Dobell bei Tr. batrachorum und Bensen bei Tr. vaginalis beschrieben worden. In beiden Fällen wird noch im Flagellatenzustand eine Hülle ausgeschieden, die sich allmählich zu einer sehr festen Cystenmembran verdickt, während gleichzeitig die Geißeln schwinden und der Kern sich streckt. Besonders für die ovalen Cysten von Tr. batrachorum ist der stark ausgedehnte, fast die ganze Länge einnehmende Kern charakteristisch. Diese Cysten haben bei beiden Arten anscheinend nichts mit Befruchtungsvorgängen zu tun, sondern dienen wohl ausschließlich der Uebertragung.



Fig. 6. Encystierung von Trichomonas batrachorum nach Dobell aus Doflein. a Beginn der Encystierung. b fertige Cyste.



Fig. 7. Drei Stadien der Encystierung von Trichomonas vaginalis (nach Bensen). c fertige Cyste.

Trichomonas intestinalis lebt für gewöhnlich im Dünndarm des Menschen, häufig auch in der Mundhöhle, besonders in kariösen Zähnen. (Die in der Mundhöhle beobachteten Trichomonaden besitzen zwar eine wesentlich andere Gestalt, vor allem einen sehr langen Schwanzfortsatz, s. Fig. 8; doch handelt es sich hierbei vermutlich nur um milieubedingte Modifikationen.) Aus der Mundhöhle können die Flagellaten unter Umständen auch in die Lungen geraten und sich dort ansiedeln. Bei mit vermehrter Peristaltik verbundenen Darmerkrankungen finden sie sich auch im Stuhle oft in

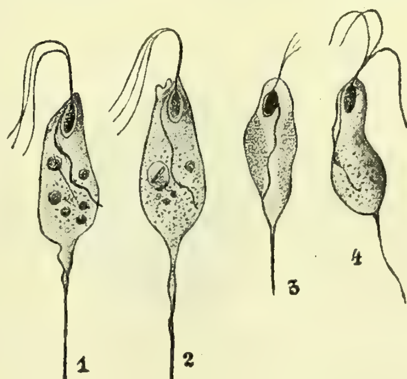


Fig. 8. Trichomonas intestinalis aus der Mundhöhle des Menschen (nach Prowazek).

großen Mengen (besonders häufig bei Amöbendysenterie festgestellt). Da sie aber auch bei völlig Gesunden nach Eingabe von Abführmitteln auftreten, so dürfte ihnen — im Gegensatz zu der Ansicht mancher, besonders älterer Autoren — kaum eine pathogene Be-

deutung zukommen. Recht fraglich erscheint es sogar auch, ob Trichomonas eine anderweitig entstandene Dysenterie verschlimmern oder hinziehen kann, zumal da der Flagellat nach allen vorliegenden Beobachtungen sich weder in Darmgeschwüren ansiedelt, noch an Epithelzellen festheftet, also schwerlich einen erheblichen Reiz ausüben kann.

Tr. intestinalis ist an ein alkalisches Medium angepaßt und findet sich daher normalerweise im Magen nicht. Wohl aber tritt der Parasit auch dort und im Oesophagus (ebenso wie Lamblia intestinals, s. S. 698) auf, wenn infolge von Erkrankungen des Verdauungstraktes — besonders bei Magencarcinom — der Magensaft nicht mehr sauer reagiert. Manche Autoren (Cohnheim u. a.) wollen in diesem Auftreten von Flagellaten im Mageninhalt ein frühes Anzeichen für Carcinom sehen. Da die gleichen Parasiten zweifellos aber auch bei gutartiger Achylia gastrica beobachtet worden sind, so hat ihr Nachweis im Magen kaum eine andere diagnostische Bedeutung als der der Anazidität, die doch mindestens ebenso leicht festzustellen ist. (In einem Falle wird allerdings Auftreten von Flagellaten im Magen bei 1 Prom. Salzsäure angegeben [P. Schmidt].)

Der Trichomonas intestinalis sehr verwandte Formen sind aus dem Darm zahlreicher Säugetiere (Maus, Ratte, Meerschweinchen, Schwein), Reptilien und Amphibien, ferner auch bei Mollusken (Limax agrestis) beschrieben worden. Bei manchen dieser Wirtstiere finden sich außer Trichomonasarten auch Vertreter der nahe stehenden Gattung Trichomastix, die an Stelle der undulierenden Membran eine freie Schleppgeißel besitzt. (Da Trichomonas- und Trichomastixarten nebeneinander vorkommen, so kann es sich — entgegen der Ansicht einiger Autoren — hier nicht um durch verschiedene Medien bedingte Modifikationen, sondern wohl nur um verschiedene Arten, resp. Gattungen handeln.)

Als Parasit des Menschen ist noch eine weitere Trichomonasart, T. vaginalis, bekannt (Fig. 9). T. vaginalis lebt in sauer reagierendem Vaginalschleim, seltener in der Urethra oder der Harnblase bei

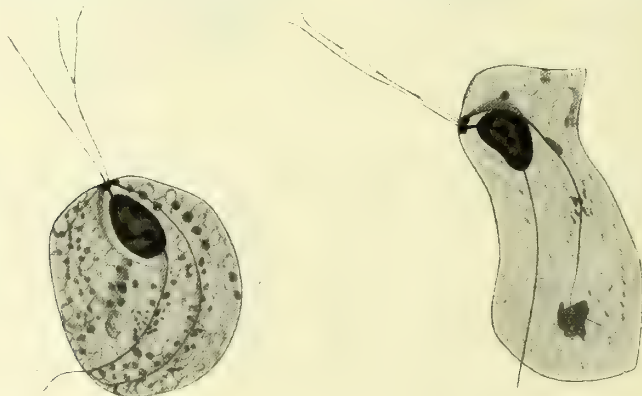


Fig. 9. Trichomonas vaginalis (nach Bensen).

Frauen jeden Alters (schon bei 6-jährigen Mädchen gefunden), ferner in der Harnröhre des Mannes. Die Flagellaten können dann auch mit dem Harn ausgeschieden werden.

Von Tr. intestinalis unterscheidet sich diese Art vor allem durch ihre Größe (nach Bensen Länge 12—30 μ, Breite 8—18 μ), die weit-

gehende amöboide Veränderlichkeit der Gestalt und den stärker körnigen Bau des Plasmas. — Autogamiecysten oder überhaupt irgendwelche Befruchtungsvorgänge sind bisher nicht beobachtet, wohl aber, wie schon oben erwähnt, Dauercysten, durch die wahrscheinlich die Uebertragung erfolgt (Fig. 7).

II. Lamblia intestinalis.

Lamblia intestinalis — in der medizinischen Literatur gewöhnlich mit dem (nach den Nomenklaturregeln nicht gültigen) Namen Megastoma entericum bezeichnet — ist ein achtgeißeliger Flagellat von 10—25 μ Länge und 5—15 μ Breite (im größten Durchmesser), der einen ziemlich komplizierten Körperbau besitzt.

In der Aufsicht erscheint der vollkommen bilateral-symmetrische Parasit ausgesprochen birnenförmig, und in dieser Gestalt erhält man ihn auch fast immer auf fixierten Präparaten zu sehen, da er eine etwas abgeplattete Bauch- und eine gewölbte Rückenseite aufweist. Von der Seite betrachtet, besitzt Lamblia dagegen etwa die Form eines Schöpflöffels (Fig. 10 c), da sich auf der Bauchseite eine die



a b c

Fig. 10. Lamblia intestinalis. a Flagellat. b Cyste (halbschematisch, nach Bensen etwas verändert). c Flagellat in Seitenansicht (nach Grassi & Schewiakoff).

vordere Hälfte einnehmende tiefe napfförmige Einsenkung (Peristom) befindet, mit der der Flagellat gewöhnlich den Epithelzellen des Darmes aufsitzt (Fig. 12). Diese Gestalt wird durch ein kompliziertes bilateral-symmetrisches Fibrillensystem im Inneren ermöglicht, das zum größten Teil mit den in 4 Paare angeordneten Geißeln zusammenhängt und gleich allen derartigen Bildungen letzten Endes vom Kern (resp. den Kernen) abzuleiten ist.

Mit Ausnahme des einen Geißelpaares entspringen sämtliche Fibrillen von 2 Paar Basalkörnern, die sämtlich untereinander verbunden sind und ungefähr in einer Reihe etwa in Höhe der Peristommitte vor und zwischen den beiden Kernen angeordnet sind (Fig. 10a).

Hinsichtlich der Verteilung der Fibrillen auf die einzelnen Basalkörner bestehen zwischen den verschiedenen Untersuchern unbedeutende Differenzen, was ja bei der Zusammendrängung so zahlreicher Struk-

turen auf sehr kleinem Raume nicht weiter verwunderlich ist. Nach Rodenwaldt verläuft zunächst eine sehr starke, das Peristom umfassende Fibrille von dem einen äußeren Basalkorn zum anderen.

Von den äußeren Basalkörnern entspringt ferner das vordere Seitengeißelpaar, dessen Fibrillen zunächst, im Bogen sich überkreuzend, nach vorne und dann meist dem vorderen Peristomrand entlang verlaufen. (An ihrer Austrittsstelle scheint — ebenso wie an den Austrittsstellen der hinteren Seiten- und der Schwanzgeißeln — je ein weiteres Basalkorn zu liegen.)

Von den mittleren Basalkörnern geht einmal das auf der Bauchseite schräg nach hinten ziehende hintere Seitengeißelpaar aus sowie ein doppelter Achsenstab, der die Zelle der Länge nach gleichfalls auf der Bauchseite nach hinten durchzieht und in die beiden Schwanzgeißeln ausgeht. Etwa im vorderen Drittel der Achsenstäbe entspringt endlich von diesen (wahrscheinlich aus besonderen aufgelagerten Basalkörnern) das Bauchgeißelpaar, das stärkste von allen, das auch die lebhaftesten Bewegungen vollführt.

Die beiden äußeren Basalkörner sind schließlich noch durch deutliche Rhizoplasten mit den beiden symmetrisch liegenden Kernen (resp. deren Karyosom) verbunden. Die Kerne besitzen ovale Form und bestehen gewöhnlich aus einem kompakten Karyosom, einem chromatinarmen Außenkern und einer starken Kernmembran. Vor der Encystierung soll sich das Karyosom in eine Anzahl ungefähr gleich großer Chromatinbrocken auflösen.

All diese Verhältnisse sind am besten aus der etwas schematisch gehaltenen Fig. 10a zu ersehen. Sie werden — besonders im Vergleich mit anderen Flagellaten — verständlicher, wenn man sich die vollkommen bilateral-symmetrischen Lamblien als Doppeltiere („diplozoe Protomonadinen"), „gewissermaßen als zwei an der Längsseite fest verbundene Trichomonaden" (Hartmann) vorstellt, womit natürlich nicht gesagt wird, daß sie auch genetisch durch unvollkommene Teilung (oder Verschmelzung) entstanden sind.

Zu erwähnen wäre noch ein in der hinteren Hälfte, meist scheinbar auf den Achsenstäben gelegener, stark färbbarer Körper, dessen Bedeutung nicht bekannt ist. Bei jungen Lamblien ist er nur schwach entwickelt oder fehlt gänzlich, bei alten erscheint er dagegen als Klumpen oder fibrillär differenziert.

Obwohl Lamblia intestinalis (ebenso wie andere Lamblienarten in verschiedenen Wirtstieren) nicht selten in ungeheuren Mengen vorkommt, so sind doch noch nie Teilungsformen des Flagellaten gesehen worden, so daß eine Vermehrung auf diesem Stadium kaum anzunehmen ist*). Teilungsvorgänge sind nun in den sogleich zu besprechenden Cysten beobachtet, doch erscheint es fraglich, ob sich auf sie allein das massenhafte Vorkommen von Lamblien zurückführen läßt. Mehr Wahrscheinlichkeit kommt dagegen wohl einer anderen, von verschiedenen Forschern (Hartmann, Doflein) ausgesprochenen Anschauung über die Vermehrung dieser Parasiten zu:

Häufig ist bei Wirtstieren von Lamblien — beim Menschen allerdings noch nicht mit Sicherheit — ein zweiter achtgeißeliger, zweikerniger „diplozoer" Flagellat beobachtet und als Octomitus

*) Die Angaben Nocs über Zweiteilung und multiple Teilung von Lamblia erscheinen zu wenig begründet, um hier genauer berücksichtigt zu werden.

beschrieben worden, der sich lebhaft (durch Längsteilung) vermehren kann. Octomitus wird nun als Jugendform von Lamblia angesprochen, die sich eben nur auf dem Jugendstadium vermehren soll. Für diese Anschauung spricht vor allem der Umstand, daß man besonders im Darme der Maus außer Octomitus und Lamblia nicht allzu selten Flagellaten findet, die kaum anders denn als Uebergangsformen von Octomitus zu Lamblia gedeutet werden können. Auf jeden Fall bedürfen aber diese Zusammenhänge, wie überhaupt der ganze Entwickelungskreis von Lamblia, noch genauerer Untersuchung.



Fig. 11. „Octomitus" muris nach Hartmann.

Besonders gilt dies für die Vorgänge bei der Encystierung und in der Cyste, die wahrscheinlich mit einer autogamen (?) Befruchtung zusammenhängen.

Die Cysten von Lamblia (Fig. 10b) sind recht häufig im Darme resp. in den Faeces infizierter Menschen oder anderer Wirte (s. unten) anzutreffen. Sie besitzen mehr oder weniger ovale Gestalt und eine recht derbe Membran, die eine Analyse der cytologischen Vorgänge in der Cyste meist sehr erschwert.

Mit Sicherheit läßt sich bisher nur sagen, daß in der Cyste eine Teilung erfolgen kann. Bohne & Prowazek unterscheiden nun zwischen derartigen „Vermehrungscysten" und besonderen „Kopulationscysten". Bei den ersteren encystiert sich immer nur ein Flagellat, während bei Bildung der „Kopulationscysten" sich — entsprechend einer älteren Angabe Schaudinns — zwei Lamblien mit den Bauchseiten aneinanderlegen und dann eine gemeinsame Hülle abscheiden.

Nach neueren Untersuchungen von Rodenwaldt soll es sich jedoch auch bei dieser „Kopulation" nur um gewisse Teilungsstadien handeln. (Wenn also in der Cyste von Lamblia intestinalis ein Befruchtungsprozeß erfolgt, so könnte es dann nur eine Autogamie sein — wie sie auch von Bensen für L. muris angegeben ist.)

Lamblia intestinalis ist zuerst von Lambl im Jahre 1859 im Stuhle an schleimiger Diarrhöe leidender Kinder gefunden worden, ein Umstand, der natürlich von vornherein den Verdacht einer pathogenen Bedeutung dieses Parasiten nahelegte. In der Folge wurde der Flagellat sehr häufig bei dysenterischen Erkrankungen — besonders zusammen mit Amöben — nachgewiesen, doch kommt er andererseits zweifellos auch im Darme völlig gesunder Menschen nicht selten vor. Im allgemeinen ist man jetzt daher geneigt, Lamblia intestinalis für einen harmlosen Darmparasiten anzusehen. Immerhin erscheint eine gewisse pathogene Bedeutung dieses Flagellaten nicht ausgeschlossen. Denn einmal steht es fest, daß die Lamblien sich — im Gegensatz zu Trichomonas — an Epithelzellen festheften und so große Teile des Dünndarmepithels überziehen können (Fig. 12), womit schon wenigstens die Möglichkeit einer Reizung des Darmes gegeben ist. Sodann aber sind gerade auch in den letzten Jahren einige Dysenteriefälle beobachtet worden, bei denen sich keinerlei Mikro-

organismen außer zahlreichen Lamblien fanden. Die Frage nach der Pathogenität dieses Parasiten bedarf daher noch weiterer Aufklärung.

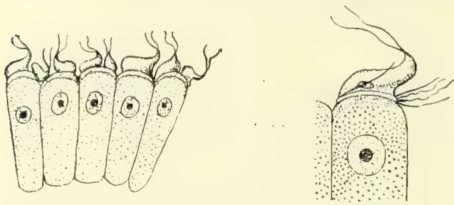


Fig. 12. Lamblia intestinalis, Darmepithelzellen aufsitzend, nach Grassi & Schewiakoff aus Doflein.

Lamblia intestinalis lebt vorzugsweise im oberen Teile des Dünndarmes des Menschen, während sich die Cysten im Dickdarm resp. in den Faeces finden. Bei Durchfällen werden ganz wie bei Trichomonas auch freie Flagellaten ausgeschieden. Und ebenso wie Trichomonas können bei Erkrankungen des Magens, die zu einer alkalischen Reaktion seines Inhaltes führen, sich auch die Lamblien im Magen festsetzen und vermehren. Die derartigen Befunden zukommende diagnostische Bedeutung ist bereits bei Trichomonas behandelt.

Außer im Dünndarme des Menschen kommen Lamblien auch bei verschiedenen anderen Säugetieren (Maus, Ratte, Kaninchen, Katze u. a.) vor. Während früher die bei den verschiedenen Wirtstieren festgestellten Lamblien für die gleiche Art gehalten wurden, sind von Bensen konstante Unterschiede zwischen den Parasiten des Menschen (L. intestinalis), der Maus (L. muris) und des Kaninchens (L. cuniculi) nachgewiesen, und zwar handelt es sich hierbei nicht nur um Unterschiede der äußeren Gestalt (die späterhin wieder angezweifelt worden sind und sich ja auch als milieubedingt auffassen ließen), sondern auch um kleine Abweichungen in Bau und Anordnung des Fibrillensystems.

Eine weitere Lamblienart (L. sanguinis) ist merkwürdigerweise im Herzblute eines Falken festgestellt worden (Gonder).

Während Trichomonas intestinalis wie Lamblia intestinalis schon seit langem in zahlreichen Fällen in den verschiedensten Ländern einwandsfrei festgestellt sind, handelt es sich bei den übrigen Darmflagellaten des Menschen bisher nur um ziemlich vereinzelte sichere Befunde. Die hier noch zu nennenden vier Arten (Cercomonas hominis, Tetramitus mesnili, Prowazekia asiatica und Prowazekia weinbergi) werden sämtlich als völlig harmlos angesehen.

III. Cercomonas (?) hominis.

In der medizinischen Literatur, besonders in der älteren, finden sich zahlreiche Angaben über das Vorkommen von „Cercomonaden" im menschlichen Darme. Bei einem großen Teil dieser Beobachtungen handelt es sich wohl sicher nur um eine Verwechslung mit Trichomonas oder Lamblia intestinalis, in anderen Fällen, so vor allem bei der ältesten Beschreibung von Davaine, dürfte doch ziemlich sicher eine andere Flagellatenart vorgelegen haben. Obwohl nun die gesamte hierauf bezügliche Literatur bis zum Jahre 1897 von Janowski kritisch gesichtet und zusammengestellt worden ist, so erscheinen doch diese älteren Angaben zu ungenau, als daß eine sichere Einordnung und Diagnostizierung dieser Form (resp. Formen) möglich wäre.

Neuerdings hat nun aber Wenyon einen von ihm als Cercomonas bezeichneten Flagellaten aus dem menschlichen Darm genauer beschrieben, der vielleicht mit der Cercomonas hominis Davaine's identisch ist.

Es handelt sich um einen gewöhnlich birnförmig erscheinenden, aber stark amöboiden zweigeißeligen Parasiten (Fig. 13). Die Geißeln entspringen gemeinsam am vorderen Ende (offenbar aus einem sehr kleinen Basalkorn), und zwar ist die eine von ihnen eine Vordergeißel von etwa doppelter Körperlänge, während die andere nach hinten und gewöhnlich der Körperoberfläche angelegt verläuft. Die „Geißelbasis“ (Basalkorn?) ist durch einen deutlichen Rhizoplasten mit dem Kern verbunden. Der Kern liegt im vorderen Drittel der Zelle; er besteht

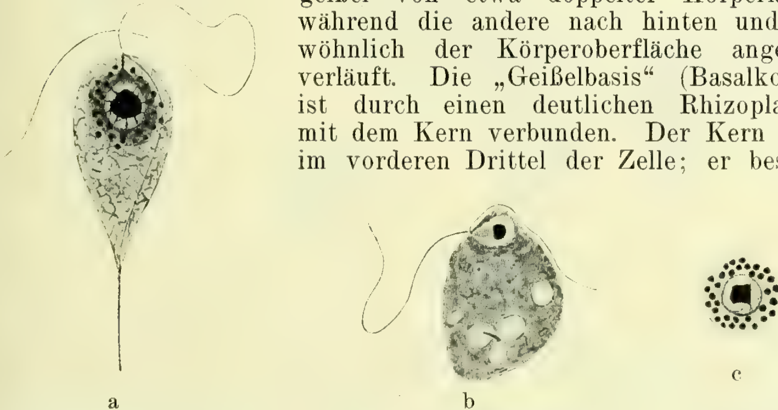


Fig. 13. Cercomonas hominis (?) nach Wenyon. a, b verschiedene vegetative Formen. c Cyste.

aus einem großen kompakten Karyosom, einem schwach färbbaren Außenkern und einer derben Membran. Um ihn herum liegen gewöhnlich zahlreiche, sehr lichtbrechende und stark färbbare Granula.

Die Vermehrung erfolgt durch Längsteilung, die Uebertragung durch runde Cysten (Fig. 13 c), die durch den großen zentral gelegenen Kern und die eben erwähnten Granulationen charakterisiert sind.

Der Flagellat läßt sich in Heuinfusionen, aber auch auf Bouillon-Agar und anderen Nährböden leicht kultivieren.

Hinsichtlich der Benennung besteht eine gewisse Unsicherheit, da ursprünglich als Cercomonas eingeißelige Flagellaten beschrieben worden sind (Dujardin). Ein großer Teil der hierher gestellten Formen hat sich aber späterhin als zweigeißelig (wie C. hominis) herausgestellt, während andererseits auch wirklich eingeißelige Formen mit Bestimmtheit geschildert sind (Moroff, Hartmann & Chagas). Will man also die Bezeichnung Cercomonas für eingeißelige Flagellaten beibehalten, so müßte der eben behandelte Darmparasit und alle anderen zweigeißeligen Formen zur Gattung Cercobodo gestellt werden.

IV. Tetramitus mesnili.

Tetramitus mesnili wurde gleichfalls von Wenyon im Stuhle eines Eingeborenen der Bahama-Inseln festgestellt. Es ist ein viergeißeliger, meist ausgesprochen birnförmiger Flagellat von sehr wechselnder Größe (Fig. 14). Neben Formen von nur 3—4 μ Länge fanden sich auch solche, die über 15 μ maßen.

Bei oberflächlicher Betrachtung kann T. mesnili leicht mit Trichomonas intestinalis verwechselt werden. Er unterscheidet sich von Trichomonas aber durch den Besitz eines gut ausgebildeten, ziemlich tiefen Cytostoms und durch den Bau des Geißelapparates. Tetramitus hat zwar wie Trichomonas drei ungefähr gleich

lange Vordergeißeln und eine Art undulierende Membran. Die vierte, die undulierende Membran erzeugende Geißelfibrille umzieht aber nicht den Körper in seiner ganzen Länge, sondern befindet sich innerhalb des Cytostoms.

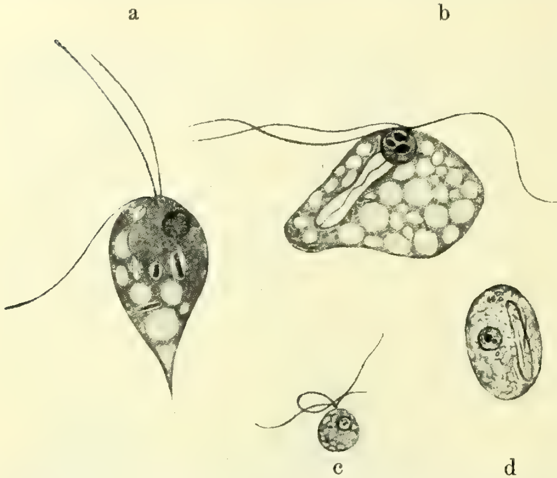


Fig. 14. Tetramitus mesnili (nach Wenyon aus Doflein). a, b große Form. c kleine Form. d Cyste.

Die Uebertragung erfolgt wahrscheinlich durch ovale Cysten (Fig. 14 d), in denen man den Kern und das charakteristische große Cytostom noch gut erkennen kann.

Außer diesen Cysten wurden noch Stadien beobachtet, die sehr an die „Autogamiecysten“ von Trichomonas erinnern, von Wenyon aber als degenerative Formen gedeutet werden.

Mit Tetramitus mesnili identisch ist vielleicht auch ein als neue Trichomonasform aus dem menschlichen Darm von Rodenwaldt beschriebener Flagellat.

Weitere hierher gehörige Formen leben im Darme von Froschlarven und Salamandern.

Die Gattung ist zunächst als Macrostoma (Alexejeff) bezeichnet worden, ein Name, der sich später als bereits vergeben erwies und daher in Tetramitus geändert werden mußte (Alexejeff 1910).

Eine verwandte Form, die aber nur 2 Vordergeißeln besitzt, ist von Prowazek (1911) in Samoa bei Eingeborenen beobachtet und als Fanapepea intestinalis beschrieben worden.

V. Prowazekia asiatica.
(VI. Prowazekia weinbergi.)

Während Cercomonas und Tetramitus gleich Trichomonas und Lamblia zur Gruppe der Protomonadinen gehören, ist Prowazekia ein Vertreter der Flagellatenordnung „Binucleata“ (Hartmann). Es handelt sich also um Formen, die vor allem durch den Besitz zweier vollständiger (aber funktionell wahrscheinlich verschiedenwertiger) Kerne (Hauptkern und Blepharoplast oder Kinetonucleus) charakterisiert sind.

Bei Prowazekia liegt der Hauptkern meist im vorderen Drittel der Zelle, seltener etwa in der Mitte, der Blepharoplast noch ein Stück vor ihm und dem Seitenrande genähert. Dicht vor dem Blepharoplasten befinden sich zwei Basalkörner, aus denen die beiden Geißeln, eine kürzere Vorder- und eine längere Schleppgeißel, entspringen.

Prowazekia asiatica wurde von Castellani & Chalmers in flüssigen Stühlen von Ankylostomiasis-Kranken auf Ceylon gefunden und neuerdings von Whitmore genau beschrieben.

Der Flagellat ist sowohl auf flüssigen wie auf festen Nährböden gut kultivierbar, zeigt aber je nach dem umgebenden Medium ver-



Fig. 15. Prowazekia asiatica (nach WITHMORE). a, b verschiedene Flagellatenformen. c Cyste.

schiedene Gestalt. In flüssigen Medien erscheint er länglich (Fig. 15) (Länge 10—16 μ, Breite 5—8 μ), auf festen dagegen fast rund (Durchmesser 8—10 μ).

Der Kern ist rund und von einer deutlichen Membran umgeben. Er besitzt ein großes zentrales Karyosom und eine breite Kernsaftzone mit wechselndem Chromatingehalt. Die Gestalt des Blepharoplasten ist variabel, erscheint aber gewöhnlich birnförmig. Die Vermehrung erfolgt durch Längsteilung (nach mitotischer oder promitotischer Durchschnürung von Hauptkern wie Blepharoplast), die Uebertragung durch runde Cysten, in denen noch die Geißeln zu erkennen sind (Fig. 15c).

Cysten einer sehr nahe verwandten, aber für gewöhnlich freilebenden Art — Prowazekia cruzi — fanden HARTMANN & CHAGAS in Brasilien gleichfalls im Darme des Menschen. Ferner stellte MARTINI in Tsingtau Prowazekia (ob P. asiatica oder P. cruzi läßt sich aus seinen Angaben nicht entscheiden) außer beim Menschen auch in Süßwassertümpeln fest, womit der Infektionsmodus gegeben erscheint.

Als Prowazekia weinbergi ist von MATHIS & LÉGER ein in Tonkin häufig vorkommender Darmflagellat des Menschen beschrieben worden. Er besitzt für gewöhnlich ovale oder birnförmige Gestalt und scheint nach den Mitteilungen der genannten Forscher ein wenig kleiner als P. asiatica zu sein. Die cytologischen Angaben sind aber zu ungenau, als daß sich mit Sicherheit angeben ließe, ob es sich um eine mit P. asiatica identische Form oder um eine weitere Art handelt. (Die von MATHIS & LÉGER angeführten Unterschiede beruhen nur auf Ungenauigkeiten der älteren Darstellung von CASTELLANI & CHALMERS.)

Literatur.

In dies Verzeichnis sind nur die wichtigsten Arbeiten, besonders der letzten Jahre aufgenommen. Eingehende Angaben auch über die ältere Literatur finden sich in dem Werke von BRAUN.

[1] ALEXEJEFF, A., Sur les flagellés intestinaux des poissons marins. Arch. d. zool. expér., T. 6. Notes et revue, Nr. 1, **1910**.
[2] — Sur les „kystes de Trichomonas intestinalis“. Bull. sc. de la France et de la Belgique, 7. Série, T. 44.

[3] ALEXEJEFF, Sur la nature des formations dites „kystes de Trichomonas intestinalis“. Compt. rend. soc. Biol., T. 71.

BAATZ, P., Trichomonas vaginalis in der weiblichen Harnblase. Monatsber. f. Urologie, Bd. 7, **1902**.

[1] BENSEN, W., Die Darmprotozoen des Menschen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**.

[2] — Bau und Arten der Gattung Lamblia. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 61, **1908**.

[3] — Untersuchungen über Trichomonas intestinalis und vaginalis des Menschen. Arch. f. Protistenk., Bd. 18, **1909**.

BILAND, J., Beiträge zur Frage der Pathogenität der Flagellaten. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 86, **1905**.

BOHNE, A., & v. PROWAZEK, S., Zur Frage der Flagellatendysenterie. Arch. f. Protistenk., Bd. 12, **1908**.

BRAUN, M., Die tierischen Parasiten des Menschen, 4. Aufl., Würzburg **1908**.

CASTELLANI, A., & CHALMERS, Note on an intestinal flagellate in man. Philip. journ. of sc., Vol. 5, **1910**.

[1] COHNHEIM, P., Ueber Infusorien im Magen und Darmkanal des Menschen und ihre klinische Bedeutung. Deutsche med. Wochenschr., **1903**.

[2] — Infusorien bei gut- und bösartigen Magenleiden. Ebenda, **1909**.

DAVAINE, C., Sur les anim. infus. trouvés dans les selles d. malad. atteints du choléra et d'autres maladies. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 1, **1854**.

DOBELL, C., Researches on the intest. protozoa of frogs and toads. Quart. journ. of microsc. science, Vol. 53, **1909**.

DOFLEIN, Lehrbuch der Protozoenkunde, 3. Aufl., Jena, G. Fischer, **1911**.

GRASSI, B., & SCHEWIAKOFF, W., Beitr. zur Kenntnis des Megastoma entericum. Zeitschr. f. wissensch. Zool., Bd. 46, **1888**.

GUSTALLA, U., Flagellaten im menschl. Darm. Wiener klin. Wochenschr., **1909**.

HARTMANN, M., Praktikum der Protozoologie, 2. Aufl., Jena, G. Fischer, **1910**.

JANOWSKY, W., Ueber Flagellaten in den menschlichen Faeces. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 31, **1897**.

MARTINI, E., Ueber Prowazekia cruzi und ihre Beziehungen zur Aetiologie von ansteckenden Darmkrankheiten zu Tsingtau. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 67, **1910**.

MATHIS, C., & LÉGER, M., Sur un flagellé, Prowazekia weinbergi n. sp., fréquemment observé dans les selles de l'homme. Bull. de la soc. méd.-chirurg. de l'Indochine, **1910**.

METZNER, R., Untersuchungen an Megastoma entericum aus dem Kaninchendarm. Zeitschr. f. wissensch. Zool., Bd. 70, **1901**.

MORITZ, E., & HÖLZL, Ueber Häufigkeit und Bedeutung des Vorkommens von Megastoma entericum im Darmkanal des Menschen. Münch. med. Wochenschr., **1892**.

NOC, F., Observations sur le cycle évolutif de Lamblia intestinalis. Bull. de la soc. de pathol. exotique, T. 2, **1909**.

[1] v. PROWAZEK, S., Notiz über Trichomonas intestinalis. Arch. f. Protistenk., Bd. 1, **1902**.

[2] — Untersuchungen über einige parasitische Flagellaten. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 21, **1904**.

[3] — Zur Kenntnis der Flagellaten des Darmtraktus. Arch. f. Protistenk., Bd. 23, **1911**.

RODENWALDT, E., Flagellaten. Handb. d. pathog. Protozoen, Leipzig, J. A. Barth, **1911**.

ROSENFELD, A., Die Bedeutung der Flagellaten im Magen und Darm des Menschen. Deutsche med. Wochenschr., **1904**.

SCHAUDINN, F., Untersuch. über die Fortpflanzung einiger Rhizopoden. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 19, **1903**.

SCHMIDT, P., Infusorien im Mageninhalt bei Ulcus ventriculi. Wien. klin. Wochenschr., **1904**.

WASSERTHAL, Ueber die Bedeutung der Flagellaten im Stuhl bei Achylia gastrica. Arch. f. Verdauungskrankh., Bd. 13, **1907**.

[1] WENYON, C., A new flagellate from the human intest. with some remarks on the supposed cysts of „Trichomonas“. Parasitology, Vol. 3, **1910**.

[2] — Some observations on a flagellate of the genus Cercomonas. Quart. journ. of microsc. science, Vol. 55, **1910**.

WHITMORE, E., Prowazekia asiatica. Arch. f. Protistenk., Bd. 22, **1911**.

ZABEL, E., Flagellaten im Magen. Wien. klin. Wochenschr., **1904**.

X.

Darminfusorien des Menschen.

Von

Victor Jollos,

München.

Mit 7 Figuren im Text.

Auch die Bedeutung der bei dysenterischen Erkrankungen im Darme des Menschen festgestellten Infusorien ist noch immer nicht genügend aufgeklärt, wenngleich aus den bisherigen Untersuchungen mit einiger Sicherheit hervorgeht, daß die eine der in Frage kommenden Arten (Balantidium coli) schwere Dysenterie („Balantidium-colitis") hervorrufen oder zum mindesten eine aus anderen Ursachen entstandene sehr verschlimmern und in die Länge ziehen kann.

Mehrere verschiedene Infusorienarten sind bisher aus dem menschlichen Darme beschrieben worden, die — soweit es sich überhaupt um Parasiten und nicht nur um zufällig hinein geratene Formen handelt — sämtlich zur Ordnung der Heterotricha und hier sogar zur gleichen Gattung (Bursaridae) gehören. Es sind also Ciliaten, die neben einer allseitigen gleichmäßigen Bewimperung des Körpers noch eine aus besonders kräftigen Cilien bestehende adorale Wimperzone besitzen, die ein sogen. Peristom einfaßt. Am hinteren Ende des wimperfreien Peristomfeldes liegt die Mundöffnung, an die sich ein Schlundkanal anschließen kann. Die Seite, auf der sich Peristom und Mund befinden, wird als Bauchseite bezeichnet. Bei den Bursaridae verläuft die adorale Wimperzone nur auf der linken Seite des Peristoms und zieht sich, ohne den Mund spiralförmig zu umfassen, bis zum hinteren Ende des Schlundes hin.

Die im Darme des Menschen gefundenen Infusorien gehören innerhalb der Familie der Bursaridae zu den Gattungen Balantidium und Nyctotherus, Gattungen, die bisher ausschließlich parasitische Formen enthalten. Balantidium ist charakterisiert durch einen fast drehrunden Körper und ein am vorderen Körperrande beginnendes spaltförmiges, sich nach vorn erweiterndes Peristom, das meist median verläuft. Der Schlundkanal ist rudimentär oder fehlt.

Nyctotherus erscheint dagegen dorso-ventral abgeplattet und in der Mitte der rechten Seite nierenförmig ausgerandet. Das Peristom ist wie bei Balantidium spaltförmig, beginnt aber in einiger Entfernung vom vorderen Körperende und zieht am rechten Rande bis zum Aequator. Der Schlund ist wohlentwickelt und bildet mit dem Peristom ein Knie.

I. Balantidium coli.

Balantidium coli ist das bisher am häufigsten festgestellte und auch medizinisch wichtigste Darminfusor des Menschen. Der drehrunde Körper dieses Parasiten erscheint gewöhnlich kurz eiförmig und etwa $1^1/_2$ bis 2mal so lang wie breit. Die Länge des Körpers schwankt zwischen 35 und 70 μ, die Breite zwischen 25 und 50 μ. Aeltere Individuen sind gewöhnlich gedrungener, mitunter sogar fast kugelig. Die Gestalt ist bei allen Balantidien außerdem etwas veränderlich, entsprechend den Raumbedingungen ihrer jeweiligen Umgebung. Das vordere Ende ist verjüngt und gewöhnlich etwas schief nach links abgestutzt, das hintere entweder halbkreisförmig abgerundet oder ein wenig zugespitzt. Die linke Seite weist mitunter in der Mitte eine leichte Einbiegung auf, so daß das vordere Ende etwas nach links geneigt ist.



Fig. 1. Balantidium coli. Nach Hartmann.

Der Körper ist von einer recht derben Oberflächenhülle (Pellicula) bedeckt und läßt zwei Schichten, ein feineres helleres Ectoplasma und ein dunkleres, meist mit Nahrungsstoffen — nicht selten mit Blutkörperchen — angefülltes Entoplasma unterscheiden.

Die Körperwimpern sind allseitig gleichmäßig ausgebildet und in Längsreihen angeordnet, so daß die Oberfläche des Infusors von feinen, von Pol zu Pol führenden Streifen überzogen erscheint.

Das Peristom ist ein sehr kurzer, ungefähr dreieckiger Spalt, der etwa median verläuft und in die vordere Abstutzungsfläche ausgeht. Wie bei allen Bursaridae (s. o.), wird nur der linke Rand von besonders kräftigen adoralen Wimpern, der scharf konturierte rechte sowie der Vorderrand des Peristoms dagegen nur von den gewöhnlichen Körperwimpern begrenzt. Ein Schlund fehlt. Auf der Bauchseite im hinteren Teile der Zelle und in der Nähe des rechten Seitenrandes befinden sich hintereinander zwei (selten mehr) unter sich verbundene kontraktile Vakuolen; ganz am hinteren Pole liegt endlich auch noch eine Afteröffnung.

Wie bei allen eigentlichen Infusorien sind bei Balantidium coli zwei Kerne von verschiedener Größe und Bedeutung vorhanden.

Der ziemlich große Makronucleus (somatischer Kern) liegt etwa in der Mitte des Körpers und erscheint nierenförmig, meist ziemlich stark gekrümmt. In der Ausbuchtung zwischen seinen beiden Schenkeln befindet sich der kompakte kleine Mikronucleus (generativer Kern). Die Vermehrung erfolgt durch Querteilung (Fig. 2a, b) (nach Durchschnürung von Makro- wie Mikronucleus), Befruchtung durch Conjugation (Fig. 2c). (Näheres über diese bei allen eigentlichen Ciliaten im wesentlichen gleichartig verlaufenden Prozesse siehe im Kapitel: Allgemeine Protozoenkunde dieses Handbuches.)

Zur Verbreitung und Uebertragung von Balantidium coli dienen derbwandige runde Cysten (Fig. 3), die mit den Faeces des Wirtes

ausgeschieden werden. Von BRUMPT sind außerdem noch besondere „Konjugationscysten“ beobachtet worden.

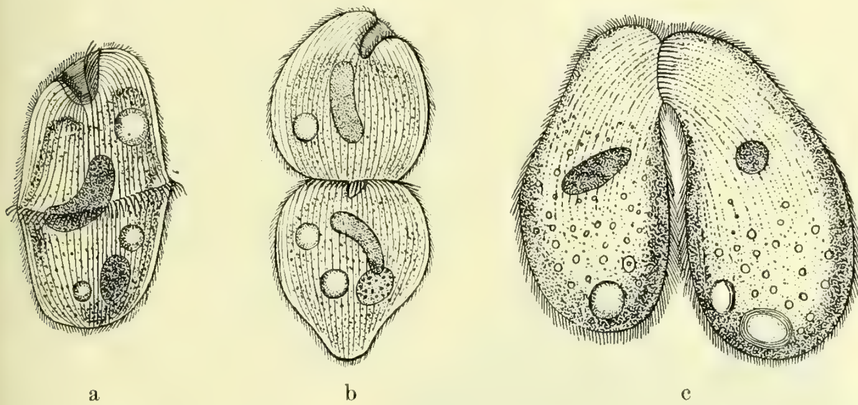


Fig. 2. Balantidium coli. a—b Teilungsstadien, c Conjugation. Nach LEUCKART aus DOFLEIN.

Balantidium coli wurde zuerst von MALMSTEN im Jahre 1857 im Stuhl und dann im Dickdarm von Kranken gefunden, die an heftiger chronischer Diarrhöe litten. In der Folge ist der Parasit in zahlreichen derartigen Fällen (bisher gegen 200 publiziert) nachgewiesen worden, von denen die meisten aus Finnland, Skandinavien und Rußland, andere aber auch aus Deutschland, Italien, Amerika und Asien stammen. Sämtliche Angaben stimmen darin überein, daß B. coli ausschließlich im Mast- und Dickdarm in seiner ganzen Ausdehnung sowie im Coecum lebt. Nur in ganz seltenen Ausnahmen wird es auch im untersten Teile des Dünndarmes angetroffen. Obwohl nun Balantidium zunächst nur bei Menschen (neuerdings auch bei Affen) mit schweren (nicht selten infolge allgemeinen Kräfteverfalls zum Tode führenden) Darmerkrankungen gefunden wurde, so sahen doch die meisten Autoren lange Zeit das Infusor nicht als direkt pathogen an, sondern glaubten nur, daß es eine aus anderen Ursachen entstandene Darmerkrankung unter Umständen verschlimmern könnte.

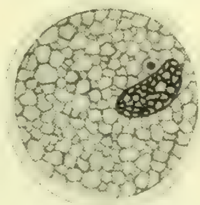


Fig. 3. Cyste von Balantidium coli (halbschematisch nach Tafel von HARTMANN).

Diese Ansicht mußte aufgegeben werden, als genauere mikroskopisch-anatomische Untersuchungen vor allem von SOLOWJEW, ASKANAZY und STRONG & MUSGRAVE, zeigten, daß die Balantidien ganz ähnlich wie die Dysenterieamöben tief in die Darmwand eindringen und ausgedehnte Geschwüre verursachen können. Die Infusorien wurden nicht nur in der Schleimhaut, Muscularis und Submucosa, sondern sogar auch im Blut und Lymphgefäßen in großer Zahl nachgewiesen (Fig. 4). Die Geschwüre können den Mast- und Dickdarm fast in seiner ganzen Ausdehnung bedecken.

Angesichts dieser Befunde darf man an der pathogenen Bedeutung des Balantidium coli wohl kaum mehr zweifeln, zumal da in einigen dieser genauer untersuchten Fälle die Abwesenheit pathogener Bakterien betont wird. Kompliziert wird die Frage nun aber dadurch, daß (vor allem nach den Ergebnissen einer Umfrage von Sievers [1905]) Balantidium verhältnismäßig oft auch bei völlig Gesunden festgestellt werden konnte. Danach bedarf es weiterer Aufklärung, ob die im Zusammenhang mit Balantidium coli nachgewiesenen Schädigungen nur im Anschluß an anderweitig verursachte krankhafte Veränderungen des Darmes auftreten, oder aber, ob nicht — ähnlich wie bei den Darmamöben — mehrere verwandte, teils pathogene, teils harmlose Balantidiumarten als Parasiten des Menschen vorkommen. (Eine zweite — anscheinend harmlose — hierher gehörige Art ist ja bereits von Schaudinn beschrieben worden (s. u.) und könnte gelegentlich schon mit B. coli verwechselt worden sein.)

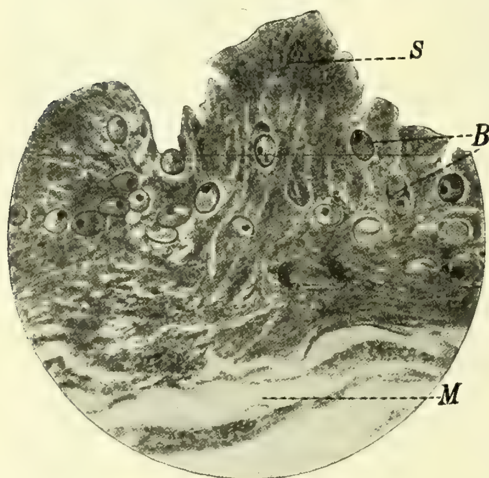


Fig. 4. Schnitt durch die Darmwand des Menschen bei Balantidiuminfektion. *S* Serosa, *B* Balantidien, *M* Muscularis. Nach Solowjew aus Doflein.

Die bisher mit B. coli angestellten Uebertragungsversuche haben noch zu keinem endgültigen Resultat geführt. Während derartige Versuche früherer Forscher mißlangen, konnte Brumpt mehrmals mit Balantidium enthaltenden Faeces eines kranken Affen andere Affen und junge Ferkel infizieren, die dann auch unter diarrhoischen Erscheinungen erkrankten. Leider läßt sich aber aus den Experimenten Brumpts, soweit sie bisher veröffentlicht worden sind, nicht ersehen, ob die Anwesenheit und Uebertragung etwaiger bakterieller Erreger neben den Balantidien mit Sicherheit auszuschließen war.

Weiterer Aufklärung bedürftig sind endlich auch die Beziehungen des menschlichen Parasiten zu einem mit ihm in der Regel identifizierten Infusor aus dem Colon des Schweines. Das Balantidium des Schweines wurde von Leuckart bald nach der Feststellung Malmstens (s. o.) gefunden, und bei der weitgehenden Uebereinstimmung beider Formen die Identität dieser Parasiten angenommen, eine Ansicht, die späterhin auch Stein für einwandfrei erklärte.

Bei unseren heutigen erweiterten Kenntnissen der Protozoën erscheinen jedoch — besonders auch im Hinblick auf die Verhältnisse bei den Darmamöben — Zweifel gerechtfertigt, zumal da weder sichere experimentelle Beweise noch eine genaue vergleichend-cytologische Untersuchung aus neuerer Zeit vorliegen.

Für eine Infizierung des Menschen durch den recht häufigen Parasiten des Schweines spricht allerdings der Umstand, daß — soweit Feststellungen möglich waren — sehr viele der an „Balantidium-colitis" Erkrankten sich zuvor mit Schweinen beschäftigt hatten. Andererseits sind aber von Grassi & Calandruccio angestellte Infektionsversuche nicht gelungen, und die positiven Experimente von Brumpt scheinen — soweit sie bisher vorliegen — entgegen der Ansicht des Autors eher gegen als für eine Identität der Balantidien von Schwein und Mensch resp. Affen zu sprechen. Brumpt konnte nämlich von erkrankten Affen (Macacus cynomolgus) Balantidien auf Ferkel übertragen, wobei diese aber gleichfalls schwer erkrankten, während sonst das Balantidium des Schweines seinen Wirt in keiner Weise schädigt. Und umgekehrt konnten zwar gleichfalls Affen mit dem Infusor des Schweines infiziert werden, jedoch offenbar ohne daß irgendeine pathogene Wirkung eintrat.

Die Behandlung der Balantidieninfektion besteht neben der innerlichen Verabreichung von Chinin oder Kalomel vor allem in Klystieren mit Tannin-Essigsäure, Salicylsäure oder Chinin.

Im Gegensatz zu Balantidium coli sind sämtliche übrigen Darminfusorien bisher nur in vereinzelten Fällen festgestellt worden. Und wenn es sich dabei auch stets um Personen mit dysenterischen Erkrankungen handelte, so sind die Beobachter dennoch nicht geneigt, eine ätiologische Bedeutung dieser Infusorien anzunehmen.

II. Balantidium minutum.

Unter dem Namen Balantidium minutum ist von Schaudinn im Jahre 1898 ein dem B. coli nahe verwandter menschlicher Darmparasit beschrieben worden (Fig. 5). Von Balantidium coli unterscheidet er sich zunächst durch seine weit geringere Größe und gewöhnlich etwas gedrungenere Gestalt. (Gemessen wurden Längen von 20—32 μ bei einer Breite von 14—20 μ. Das Verhältnis von Länge zu Breite ist gewöhnlich gleich 3:2.) Weitere deutliche Unterschiede sind durch den Bau des Peristoms, die Zahl der kontraktilen Vakuolen sowie durch die Gestalt des Makronucleus und der Cysten gegeben (vgl. Fig. 5 und 1).

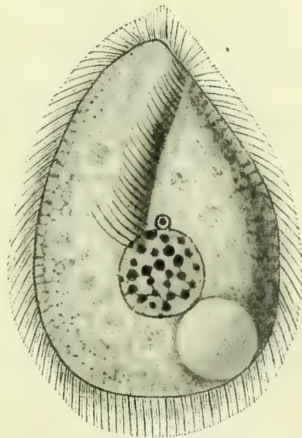


Fig. 5. Balantidium minutum. Nach Schaudinn aus Doflein.

Der Peristomspalt verläuft vom vorderen Rande bis zum Aequator der Zelle oder noch darüber hinaus. Sein rechter Rand ist wie bei B. coli scharf konturiert, der linke (allein die stärkeren adoralen Wimpern tragende) läuft dagegen in eine dünne hyaline Membran aus, die sich nach hinten verbreitert und einen dreieckigen Lappen („Hypostom") bildet, der über den rechten Rand des Peristoms hinüber-

schlägt. Das Hypostom bedeckt eine kurze Schlundeinsenkung. — Stets ist nur eine kontraktile Vakuole vorhanden, die am Hinterende dorsal auf der linken Seite liegt und dorsal ausmündet.

Eine persistente Afteröffnung ist nicht ausgebildet. Der Makronucleus befindet sich in der Mitte des Körpers und besitzt, abgesehen von der Teilung, stets Kugelgestalt (Durchmesser 6—7 μ); der gleichfalls kugelige kleine Mikronucleus (Durchmesser 1 μ) liegt meist vor dem Makronucleus unmittelbar auf dessen Oberflächenmembran.

Die Cysten von Balantidium minutum sind in der Regel oval.

B. minutum ist ungefähr gleichzeitig bei 2 Patienten der Berliner Charitéklinik festgestellt worden, bei einem von diesen zusammen mit Nyctotherus faba (s. u.). „In beiden Fällen waren die Infusorien bei Diarrhöe massenhaft vorhanden; sobald der Stuhl aber fester wurde, verschwanden sie; es ließen sich dann nur ganz wenige Cysten nachweisen. Wurde nun ein Abführungsmittel gegeben, so traten in dem dünnflüssigen Stuhl auch wieder die Infusorien in Masse auf. Dieses Verhalten spricht dafür, daß die beiden Infusorien nicht im Mastdarm, sondern weiter oben im Dünndarm oder gar Duodenum leben, wo ja der Darminhalt immer eine flüssige Konsistenz besitzt."

Eine pathogene Bedeutung wurde in beiden Fällen, wie oben erwähnt, weder Balantidium minutum noch Nyctotherus faba beigemessen.

Weitere Balantidiumarten sind aus dem Darme von Fröschen und Tritonen beschrieben worden.

III. Nyctotherus faba.

Dieser, in einem Falle zusammen mit Balantidium minutum (s. o.) gefundene Parasit besitzt, wie schon sein Name (faba = die Bohne) sagt, ausgesprochene Bohnengestalt. Der linke Seitenrand ist konvex, der rechte konkav; der ganze Körper erscheint dorsoventral abgeplattet. Er besitzt eine Länge von 26—28 μ, eine Breite von 16—18 μ und eine Dicke von 10—12 μ.

Das an der rechten Seite etwas abgestutzte Vorderende ist ein wenig nach rechts gebogen, das Hinterende halbkreisförmig abgerundet.

Der schmale Peristomspalt zieht sich, ein Stück hinter dem vorderen Körperrande beginnend, an der rechten Seite bis etwa zum Aequator hin; hier setzt er sich in einen röhrenförmigen Schlund fort, der von der ventralen Seite nach links und dorsal verläuft und schräg nach hinten gerichtet ist (vgl. Fig. 6). Im Vergleich zu anderen Nyctotherusarten erscheint dieser Schlund von N. faba rudimentär, Balantidium gegenüber aber sehr stark ausgebildet.

Ento- und Ectoplasma lassen sich auch bei diesen Ciliaten gut unterscheiden. Das Entoplasma enthält bei ihm aber keine großen Nährvakuolen.

Eine einzige große kontraktile Vakuole liegt im hinteren Ende und entleert ihren Inhalt alle 18—20 Sekunden durch die links von ihr ausmündende gut erkennbare Afterröhre. Der kugelige Makro-

nucleus befindet sich in der Mitte der Zelle und mißt 6—7 μ im Durchmesser. Er besitzt einen äußerst charakteristischen Bau, indem sein Chromatin nicht gleichmäßig verteilt ist, sondern 4—5 große, der Kernmembran anliegende Körper von verschiedener Gestalt bildet. Diese Chromatinbrocken treten sowohl im Leben wie beim gefärbten Präparat stets deutlich hervor. Der Mikronucleus liegt dem Macronucleus dicht an und besitzt Kugel- oder Kommaform.

Die Cysten von Nyctotherus faba sind oval und an dem charakteristischen Makronucleus leicht zu erkennen.

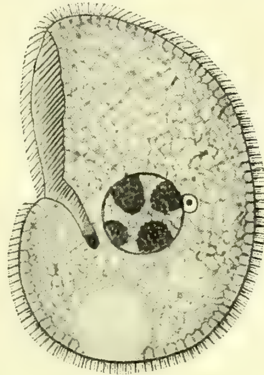


Fig. 6. Nyctotherus faba. Nach Schaudinn aus Doflein.

IV. Nyctotherus giganteus.

Im Jahre 1906 fand P. Krause in alkalisch reagierenden Stuhlgängen einer Typhuskranken in Breslau neben anderen Mikroorganismen ein Infusor, das er Balantidium giganteum nannte, das aber späterhin von Braun wohl mit Recht zur Gattung Nyctotherus gestellt worden ist.

Nyctotherus giganteus unterscheidet sich von N. faba zunächst durch seine bedeutende Größe (Länge 90—300 μ, Breite 60—90 μ). Weitere Unterschiede ergeben sich aus Bau und Lage des Makronucleus, der bei dieser Form relativ klein und oval bis bohnenförmig erscheint und nicht die charakteristische Anordnung des Chromatins in 4—5 Klumpen aufweist (vgl. Fig. 7a). Endlich liegt die pulsierende Vakuole nicht wie bei N. faba am hinteren Ende, sondern etwa in Höhe des Makronucleus. Die Cysten sind annähernd kugelig (Fig. 7b). In ihnen soll eine Querteilung erfolgen können.

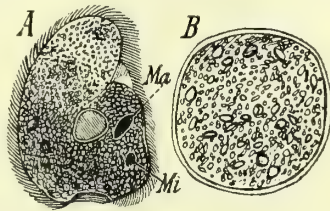


Fig. 7. Nyctotherus giganteus. Nach Krause aus Doflein. *A* freies Infusor, *B* Cyste, *Ma* Makronucleus, *Mi* Mikronucleus.

Krause konnte den Parasiten in alkalischem Medium bei einer Temperatur von 37° auch bis zu 5 Wochen in vitro am Leben erhalten.

Als Nyctotherus africanus hat Castellani 1905 ein Infusor (?) beschrieben, das sich neben zahlreichen anderen Parasiten bei einem kranken Eingeborenen von Baganda fand. Es handelt sich um glockenförmige Gebilde von 40—50 μ Länge und 35—40 μ Breite, deren Makronucleus (und Mikronucleus) allerdings sehr an den von Nyctotherus faba erinnert. Sonst aber weisen sie keinerlei Uebereinstimmung mit Nyctotherus auf, und die Beschreibung Castellanis erlaubt auch keine genauere systematische Einordnung dieser Form.

Eine relativ leicht zu findende Art der Gattung Nyctotherus lebt im Darm des Frosches, andere Arten ferner im Darm von Insekten (Blatta) und Myriopoden.

Martini hat in Tsingtau in mehreren Fällen relativ leichter Dysenterie, bei denen weder Amöben noch Ruhrbakterien nachweisbar waren, einen nach der Beschreibung noch nicht genauer klassifizierbaren Ciliaten festgestellt, dem er den Namen Uronema caudatum gibt. Die betreffenden Kranken genasen nach der üblichen Amöbenruhrbehandlung, während die Infusorien verschwanden. Eine ätiologische Bedeutung dieser Ciliaten erscheint jedoch noch nicht erwiesen.

Literatur.

Askanazy, M., Die pathogene Bedeutung des Balantidium coli. Wien. med. Wochenschr., Bd. 53, **1903**.

Bel, G., & Couret, M., Balantidium coli infection in man. Journ. infect. diseases, Vol. 7, **1910**.

Bowman, F., Two cases of Balantidium coli. Philipp. journ. of science, **1909**.

Braun, M., Die tierischen Parasiten des Menschen, 4. Aufl., Würzburg, **1908**.

Brumpt, E., Demonstration du rôle pathogène du Balantidium coli. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 67, **1909**.

Castellani, A., Observation on some protozoa found in human faeces. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 38, **1905**.

Collmann, B., Fünf Fälle von Balantidium coli im Darm des Menschen. Diss. Königsberg i. Pr., **1900**.

Ehrnroth, E., Zur Frage der Pathogenität des Bal. coli. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 49, **1903**.

Jakoby, M., & Schaudinn, F., Ueber zwei neue Infusorien im Darme des Menschen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 25, **1899**.

Klimenko, W., Beitr. zur Pathologie des Balantidium coli. Beitr. z. path. Anat. u. allgem. Path., Bd. 33, **1903**.

Koslowsky, J., Zur Lehre von den Infusorien, die als Parasiten im Verdauungskanal des Menschen vorkommen. Arch. f. Verdauungskrankh., Bd. 11, **1905**.

Krause, P., Ueber Infusorien im Typhusstuhle. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 86, **1906**.

Malmsten, P., Infusorien als Intestinaltiere beim Menschen. Arch. f. pathol. Anat., Bd. 12, **1857**.

Martini, E., Ueber einen bei amöbenruhrähnlichen Dysenterien vorkommenden Ciliaten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 67, **1910**.

Nagel, Ueber einen Fall von Infusorienenteritis. Münch. med. Wochenschr., **1905**.

Rheindorf, Ciliatendysenterie. Berl. klin. Wochenschr., **1907**.

Schaudinn, siehe unter Jakoby.

Shegalow, J., Ein Fall von Bal. coli bei einem 5-jähr. Mädchen. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 49, **1905**.

[1] Sievers, R., Ueber Bal. coli im menschlichen Darm und dessen Vorkommen in Schweden und Finnland. Arch. f. Verdauungskrankh., Bd. 5, **1900**.

[2] — Zur Kenntnis der Verbreitung von Darmparasiten in Finnland. Festschr. f. Palmén, Helsingfors **1905**.

Solowjew, N., Das Balantidium coli als Erreger chronischer Durchfälle. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 29, **1901**.

v. Stein, F., Der Organismus der Infusionstiere. Bd. 2, **1867**.

Strong, R., & Musgrave, W., The clinic. and pathol. signific. of Bal. coli. Dep. of inter. bureau Govt labor. Biol., Manila, **1905**, Nr. 26.

Woit, O., Drei neue Fälle von Bal. coli im menschlichen Darm. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 60, **1898**.

Weitere, besonders ältere Literatur siehe bei Braun, Klimenko, Solowjew.

XI.

Coccidiosen.

Von

Victor Jollos,
München.

Mit 5 Figuren.

Vertreter der weit verbreiteten und relativ gut erforschten Sporozoengruppe der Coccidien sind als Parasiten des Menschen bisher nur in einigen ganz vereinzelten Fällen nachgewiesen worden. Wohl aber finden sie sich nicht selten bei den verschiedensten Haus- und Laboratoriumstieren, und einige Arten sind auch als Erreger schwerer Tierseuchen bekannt. Wichtiger als dieser Umstand war jedoch für die medizinische Wissenschaft die große Uebereinstimmung, die die Coccidien in Bau und Entwickelungsgang mit den Malariaparasiten aufweisen; eine Uebereinstimmung, die zwar nach neueren Anschauungen wahrscheinlich weniger auf naher Verwandtschaft, als auf Konvergenz beruht, der es aber doch zu verdanken ist, daß Fortschritte auf dem Gebiete der Coccidienforschung auch zur Erweiterung der Kenntnis der Plasmodien führten.

Die Coccidien sind vorwiegend intracelluläre Parasiten, die einen nicht ganz einfachen Entwickelungsgang durchmachen. Man unterscheidet hierbei eine (multiple) vegetative Fortpflanzung oder Schizogonie, die Entstehung und Kopulation von Geschlechtsformen, und endlich eine zweite Vermehrungsperiode im Anschluß an die Befruchtung, die Sporogonie. Im einzelnen seien diese Vorgänge an dem Beispiel von Eimeria schubergi aus dem Darme des Tausendfußes (Lithobius forficatus) verfolgt (vgl. hierzu Fig. 1).

Die Infektion des Tausendfußes geschieht durch derbwandige Dauerformen, die „Oocysten" (XIX), die 4 Paar „Sporozoiten" (I), kleine sichelförmige Keime, enthalten. Im Darme des Wirtes werden die Sporozoiten frei (XX), dringen aktiv in Epithelzellen ein (II) und wachsen hier zu den zunächst ovalen, später kugeligen „Schizonten" heran (III, IV). Schon während dieser Wachstumsperiode kann eine Kernvermehrung beginnen, die späterhin besonders lebhaft einsetzt (V, VI), wenn der herangewachsene Schizont aus der Epithelzelle in das Darmlumen gerät. Der Schizont zerfällt schließlich in eine Anzahl „Merozoiten" (VII), kleine sichelförmige oder ovale Stadien (VIII), die äußerlich ganz den Sporozoiten entsprechen und sich von ihnen

Fig. 1. Entwickelungskreis von Eimeria schubergi nach SCHAUDINN aus LANG. Erklärung im Text.

nur durch den Bau des Kernes unterscheiden. Die Merozoiten dringen in neue Epithelzellen ein und wachsen wieder zu Schizonten heran. Auf diese Weise kann sich die vegetative Vermehrung („Schizogonie“) lange Zeit fortsetzen, so daß der Darm des Wirtes von einer Unzahl von Coccidien erfüllt wird. Ueber kurz oder lang kommt es aber dann zur Bildung von Geschlechtsformen. Anstatt zu Schizonten heranzuwachsen, wird ein Teil der Merozoiten unter Anhäufung von Reservestoffen und Verdichtung des Plasmas zu „Makrogametocyten“ (weiblichen Formen [XI a, b]), ein anderer, der durch helles feinwabiges Plasma ausgezeichnet ist, zu „Mikrogametocyten“. Während die Makrogametocyten ohne weitere Teilung durch eine Kernreduktion zu reifen Makrogameten werden (XI c), entstehen aus den Mikrogametocyten nach einer Kernvermehrung (XIIc) zahlreiche kleine zweigeißelige Mikrogameten (XII d). Die Mikrogameten umschwärmen die Makrogameten (XIII), und einer von ihnen dringt in einen — ganz ähnlich wie bei manchen Metazoeneiern — vorgewölbten Empfängnishügel (XIII) des Makrogameten ein, worauf der Makrogamet an seiner Oberfläche eine Membran bildet und damit zur „Oocyste“ wird (XIV). Innerhalb der Oocyste verschmelzen zunächst männlicher und weiblicher Kern unter dem Bilde einer „Kopulationsspindel“ (XIV, XV), wie sie bereits von verschiedenen Protozoen bekannt ist.

Auf die Bildung des Synkaryons folgt abermals eine Vermehrung, die sog. Sporogonie. Das Synkaryon teilt sich zweimal hintereinander (XVI, XVII), und um die 4 Tochterkerne sondert sich das Plasma unter Zurücklassung eines Restkörpers. Die auf diese Weise entstehenden 4 Zellen („Sporoblasten“) scheiden eine starke Hülle aus und werden damit zu den „Sporocysten“ (XVIII), deren Inhalt schließlich durch weitere Teilung je 2 Sporozoiten (und einen Restkörper) hervorgehen läßt (XIX). Die Oocysten mit den je 2 Sporozoiten enthaltenden Sporocysten werden aus dem Darme ausgeschieden und dienen der Neuinfektion. Von ihnen sind wir ausgegangen, so daß damit der Entwickelungskreis von *Eimeria schubergi* geschlossen ist.

Der von uns betrachtete Parasit des Tausendfußes, das klassische Untersuchungsobjekt Schaudinns, ist ein Vertreter der *Eimeridae*, einer Coccidiengruppe, die vor allem durch die Ausbildung von zweigeißeligen Mikrogameten und von Oocysten mit 4 je 2 Sporozoiten enthaltenden Sporocysten charakterisiert wird.

Zu den Eimeriden gehört auch das in medizinischer Hinsicht wichtigste Coccidium, die

Eimeria stiedae (Lindemann)

aus Darm und Leber des Kaninchens.

Nicht alle Stadien der Entwickelung dieses Parasiten sind genauer beschrieben, doch dürften sich nach sämtlichen bisher vorliegenden Beobachtungen keinerlei prinzipielle Unterschiede gegenüber *Eimeria schubergi* finden.

Die Merozoiten (Fig. 2a) sind meist sehr schlank und an beiden Enden verjüngt, so daß man sie leicht von den keulenförmigen, da nur auf einem Ende zugespitzten Sporozoiten unterscheiden kann; sie bewegen sich gleitend und schlängelnd unter häufigen Kontraktionen.

Die Schizonten beginnen meist schon auf einem frühen Stadium mit der Kernvermehrung (Fig. 2 c). Innerhalb der Epithelzellen kann man sie auch im Leben leicht an ihrem stärkeren Lichtbrechungsvermögen erkennen. Die Zahl der aus einem Schizonten hervorgehenden in charakteristischer Weise — etwa wie die Scheiben einer Orange — angeordneten Merozoiten (Fig. 2 e) ist recht verschieden. Auch die

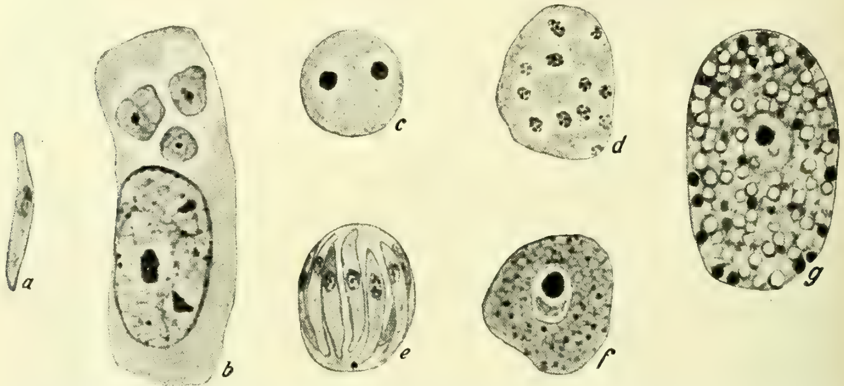
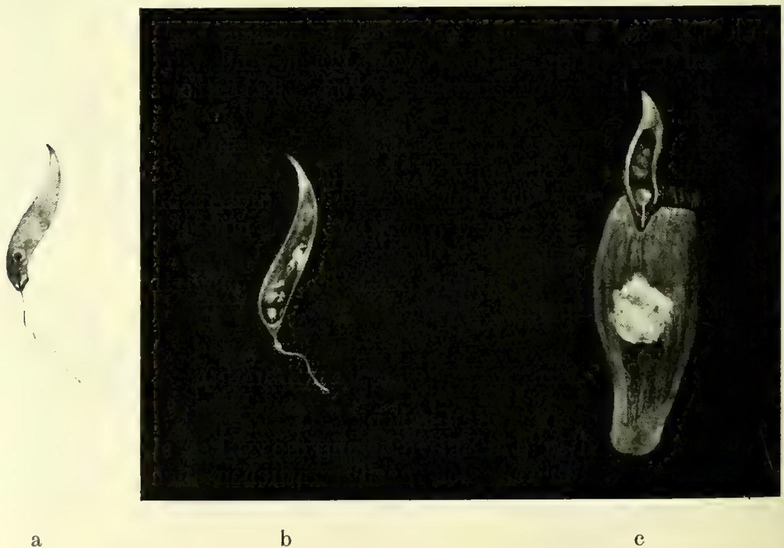


Fig. 2. Eimeria stiedae (nach Hartmann). *a* Merozoit. *b* Epithelzelle mit 3 heranwachsenden Schizonten. *c* junger zweikerniger, *d* vielkerniger Schizont. *e* Schizont in Merozoiten zerfallen. *f* junger, *g* erwachsener Makrogametocyt.

Größe sämtlicher Schizogonieformen schwankt erheblich und nimmt meist im Verlaufe der Infektion immer mehr ab. Nach neuen (noch nicht publizierten) Untersuchungen von Reich unterscheidet sich die letzte Merozoitengeneration von den übrigen interessanterweise durch



a b c

Fig. 3. Eimeria stiedae. Geißeltragender Merozoit der letzten Generation. a nach gefärbtem Präparat, b, c nach dem Leben, c in die Darmepithelzelle eindringend (nach noch unpublizierten Zeichnungen von Reich).

die Ausbildung einer ziemlich langen feinen Geißel (Fig. 3a, b), die vom vorderen Ende ausgeht und durch eine stärkere Fibrille mit dem Kern in Verbindung steht. Mit dem geißeltragenden Vorderende dringen die Merozoiten in Epithelzellen ein (Fig. 3c), wobei die Geißel verloren geht, während die (etwas über das Körperende hervorragende) stärkere Fibrille ihrer Basis noch erkennbar bleibt.

Die ausgebildeten Geschlechtsformen sind von den Schizonten leicht zu unterscheiden: die Makrogametocyten (Fig. 2g) durch ihre zahlreichen stark färbbaren Granulationen, die Mikrogametocyten durch ihre bedeutende Größe. (Sie füllen die Epithelzelle häufig so gut wie ganz aus.) Gelegentlich kann man noch in der Epithelzelle die ausgebildeten — zweigeißeligen — Mikrogameten um einen Restkörper herumschwärmen sehen (Fig. 4). Die Kopulation ist bei Eimeria stiedae erst in jüngster Zeit (von Reich) beobachtet worden. Ein Mikrogamet dringt in den Makrogameten ganz wie bei E. schubergi ein, und ihre Kerne verschmelzen, während das Eindringen weiterer Mikrogameten durch die Ausscheidung einer schleimigen Substanz verhindert wird. Diese schleimige Ausscheidung im Verein mit der sich ausbildenden Membran macht die genauere Untersuchung der nun folgenden Sporogonie äußerst schwierig, obwohl deren verschiedene Stadien gerade sehr leicht zu erhalten sind.

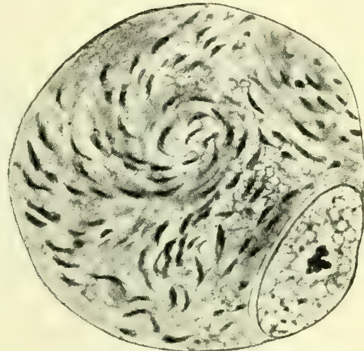


Fig. 4. Eimeria stiedae (nach Hartmann). Mikrogameten.

Die Oocysten besitzen meist ovale Gestalt, doch kommen auch fast kugelige vor. Ihre Größe schwankt beträchtlich (Länge 22—50 μ, Breite 13—28 μ). Allseitig sind sie von einer starken, doppelt konturierten Membran umgeben, die nur an dem einen spitzeren und etwas abgeflachten Pole — der späteren Austrittsstelle der Sporozoiten („Mikropyle“) — sehr verdünnt erscheint. Dagegen ist die zuvor erwähnte, die Membran umgebende schleimige Ausscheidung an der Mikropyle zu einer Art Propf verdichtet.

In der Oocyste zieht sich nach Verschmelzung der Gametenkerne das Plasma von den Polen zum Aequator zurück (Fig. 5a). Im Leben sieht man es dann hier als grünliche (bei älteren sich kaum weiter entwickelnden Cysten als graue) Kugel, in der — etwa in der Mitte — ein rötlicher Fleck, der Kern, hervortritt. Die ganze Oocyste besitzt gelblichen Ton. Die Weiterentwickelung erfolgt nur außerhalb des Wirtes bei Sauerstoffzutritt (v. Wasielewski gibt allerdings an, ausnahmsweise eine Weiterentwickelung im selben Wirte gesehen zu haben). Bei günstigen Außenbedingungen nimmt sie nicht ganz 3 Tage in Anspruch. Zunächst wölben sich aus dem Plasma nach vorangegangener doppelter Kernteilung 4 Buckel vor (Fig. 5b), dann zerfällt der „Sporont“ simultan unter Zurücklassung eines (häufig schwer erkennbaren) Restkörpers in 4 kugelige „Sporoblasten“ (Fig. 5 c) (unter abnormen Bedingungen, z. B. Einfluß von CO_2, kann es auch zu Zwei- oder Dreiteilungen kommen [Metzner u. a.]). An den Sporoblasten spielt sich vor Ausscheidung einer Membran ein in seiner

Bedeutung noch unaufgeklärter Vorgang ab: Aus jedem von ihnen wird ein kleines stark lichtbrechendes Körperchen („Schneidersches Körperchen") ausgestoßen, das vor seiner Abstoßung das Plasma pyramidenartig mit hervortreibt. Die Pyramiden schwinden sodann, so daß die Sporoblasten zunächst wieder Kugel- und erst später Ellipsoidform annehmen. Durch Zuspitzung des einen Endes und Ausbildung einer am zugespitzten Pole abgeflachten und wiederum eine Mikropyle besitzenden Membran werden aus den Sporoblasten die Sporocysten, in deren Innerem wiederum je 2 keulenförmige Sporozoiten (Fig. 5d) und ein Restkörper entstehen.



Fig. 5. Eimeria stiedae. Sporogonie (nach Metzner aus Hartmann). a—c Bildung der Sporoblasten. d reife Oocyste mit ausgebildeten Sporozoiten. e Freiwerden der Sporozoiten (unter Einwirkung von Pankreassaft).

Werden derartige reife Cysten von einem Kaninchen aufgenommen, so passieren sie den Magen ziemlich unverändert; im Darme aber verlassen die Sporozoiten zuerst die Sporocysten, dann auch die Oocyste, indem sie sich — mit dem spitzen Ende voran — durch die beiden Mikropylen schlängeln. Diese Vorgänge lassen sich, wie vor allem Metzner gezeigt hat, durch Einwirkung von Duodenalsaft oder käuflichen Trypsinpräparaten auf reife Cysten künstlich hervorrufen.

Eimeria stiedae ist als Darm- und Leberparasit des Kaninchens so weit verbreitet, daß es nicht selten schwer fällt, uninfizierte Tiere zu erhalten. Für gewöhnlich beobachtet man — besonders bei älteren

Kaninchen — nur relativ schwache Infektionen, die dem Wirte keine erhebliche Schädigung verursachen*); daneben kommt es aber auch häufig genug zu schweren Epidemien, denen ganze Bestände (vor allem die jungen Tiere) zum Opfer fallen können, da ja die Parasiten durch die in Streu und Futter gelangenden Cysten überaus leicht verbreitet werden.

Bei Tieren, die die akute Erkrankung überstanden haben, finden sich in der Regel späterhin zahlreiche Coccidien nur noch in der Leber, während der Darm — abgesehen von zur Ausscheidung gelangenden Oocysten — von den Parasiten frei erscheint.

Die wesentlichsten — aber durchaus nicht in jedem Falle feststellbaren — Symptome der Kaninchencoccidiose sind neben Durchfall und allgemeiner Abmagerung ein trübes Aussehen der Augen und schleimiger Fluß aus Mund und Nase („feuchte Schnauze").

Bei der Sektion fallen besonders die „Coccidienknötchen" in der Leber auf, die beträchtliche Größe erlangen und die ganze Leber durchsetzen können. Häufig erscheint auch der Darm stark gerötet. Eine mikroskopische Untersuchung zeigt weitgehende Zerstörung des Epithels des Darmes wie der Gallengänge. Durch die damit in Zusammenhang stehenden Ernährungsstörungen dürften die schweren Erkrankungen und Todesfälle in erster Linie bedingt sein.

Die Coccidien dringen zwar vorzugsweise nur in das Epithel (Drüsenepithel) des Darmes ein; doch ist ihr Vorkommen auch im submukösen Gewebe, in der Tunica propria von Coecum, Processus vermiformis, Colon und selbst des Dünndarmes häufig — besonders von Metzner — beobachtet worden.

Die Coccidienknötchen der Leber entstehen vom infizierten Epithel der Gallengänge aus, die sich stark erweitern und wuchern. Späterhin werden diese Gänge meist zu mehreren von Bindegewebswucherungen umwachsen. Die im Inneren derartiger Knötchen eingeschlossenen Oocysten verlieren allmählich (wohl unter dem Einfluß der Kohlensäure) die Fähigkeit, sich weiter zu entwickeln. Die ganze Leber kann während dieser Vorgänge sehr stark anschwellen; so hatte sie in einem extremen Falle von Wasielewski etwa $^1/_6$ des Körpergewichtes, während sie normalerweise kaum $^1/_{20}$ ausmacht.

Bei der Verbreitung der Kaninchencoccidiose und ihren häufig sehr leicht erkennbaren Erscheinungen und bei der vielfachen Verwendung von Kaninchen in medizinischen Instituten mußte natürlich schon frühzeitig und oft die Aufmerksamkeit der Untersucher auf diese Krankheit gelenkt werden. Die Zahl der Abhandlungen über diesen Gegenstand ist denn auch eine recht große. Sie beginnt mit der im Jahre 1839 veröffentlichten Arbeit von Hake, der zum ersten Male die Coccidienknötchen in der Leber untersuchte. Die Deutungen, die die Coccidien wie die von ihnen bedingten Wucherungen erfuhren, waren natürlich im Laufe der Zeit mannigfachem Wechsel unterworfen. Von Hake wurden die Coccidiencysten für eine Art Eiterkörperchen gehalten, von späteren Untersuchern für veränderte Epithelzellen, dann für Wurmeier. Remak und Lieberkühn brachten sie in Zusammenhang mit den „Psorospermien", d. h. Myxosporidien, während

---

*) Nach Th. Smith sollen in derartigen Fällen die infizierten Epithelzellen nicht zerstört werden, sondern umgekehrt den eingedrungenen Parasiten gewissermaßen abkapseln und am Wiederaustritt verhindern.

erst LEUCKART dieser ganzen Sporozoengruppe die selbständige Stellung zuwies und den Namen „Coccidia“ gab. Unbekannt blieb zunächst aber noch die Vermehrungsweise, auch wurde angenommen, daß beim Kaninchen 2 verschiedene Coccidienarten vorkämen, C. oviforme in der Leber, C. perforans im Darme, eine Ansicht, die später bei genauerer Kenntnis der Parasiten aufgegeben werden mußte. Erst R. PFEIFFER stellte fest, daß neben der „exogenen Sporulation“ (= Sporogonie) bei der gleichen Art auch eine „endogene Sporulation“ (= Schizogonie) vorhanden ist, und eine vollständige Klärung der ganzen Entwickelung der Coccidien brachten schließlich vor allem die Untersuchungen von SCHAUDINN.

Trotz dieser — nur in den Grundzügen angedeuteten — Fortschritte in der Kenntnis der Coccidien sind auch in neuerer Zeit noch die gleichen oder ähnliche Irrtümer vorgekommen, wie bei Untersuchern früherer Jahrzehnte: So wurden Coccidiencysten vor allem mit Wurmeiern (und umgekehrt) verwechselt; und wie der erste Untersucher HAKE die Coccidienknötchen in der Leber für Carcinome ansprach, so glaubten manche neueren Beobachter an einen Zusammenhang zwischen Coccidien und Krebsgeschwülsten, eine Anschauung, die vielleicht noch immer nicht gänzlich ausgerottet ist, trotz der scharfen Zurückweisung, die sie von SCHAUDINN erfahren hat.

Auf Eimeria stiedae werden auch die wenigen Fälle zurückgeführt, in denen eine Coccidieninfektion beim Menschen nachgewiesen ist. Das gesamte einschlägige Material ist von LEUCKART und in neuerer Zeit von BRAUN nach kritischer Sichtung zusammengestellt worden. Danach handelte es sich in fünf Fällen mit Sicherheit um Coccidien in der Leber [Fälle von GUBLER (Paris), DRESSLER (Prag), SATTLER (Wien), PERLS (Nachweis von Coccidien in einem alten Sammlungspräparat) und SILCOCK (London)]; im Darmepithel konnten sie von EIMER (Berlin) bei zwei Leichen festgestellt werden. Und endlich liegen einige Angaben über Coccidien in den Faeces von RAILLET-LUCET (bei zwei seit längerer Zeit an chronischer Diarrhöe leidenden Personen), GRASSI und RIVOLTA vor. Etwas genauere Krankheitsschilderungen sind nur von GUBLER und SILCOCK gegeben. In beiden Fällen bestanden schwere Verdauungsstörungen, Fieber und starke Leberschwellung. Beide Erkrankten starben. Im Falle von SILCOCK ergab die Sektion außer in der Leber auch einen Coccidienherd in der Milz.

Daneben gibt es aber in der medizinischen Literatur sehr zahlreiche zweifelhafte oder sicher irrige Angaben über das Vorkommen von Coccidien bei verschiedenen Erkrankungen. In einigen — gleichfalls nicht sichergestellten — Fällen handelt es sich vielleicht nicht um Eimeria stiedae, sondern um ein anderes, weiter unten zu erwähnendes Coccidium (Isospora bigemina), das bei Katzen und Hunden ziemlich häufig vorkommt.

Wie beim Menschen, so sind auch bei verschiedenen Haustieren ausnahmsweise Infektionen mit dem Kaninchencoccidium beobachtet worden.

Die „rote Ruhr“ des Rindes.

Mit Eimeria stiedae wurde endlich auch der Erreger einer schweren Viehseuche, der sog. „roten Ruhr des Rindes“ identifiziert, der aber nach den neueren Untersuchungen von ZÜBLIN wahrschein-

lich eine besondere Art — Eimeria bovis Züblin — darstellt. Vom Kaninchencoccidium unterscheidet sich dieser Parasit nach Züblin vor allem durch die erheblich geringere Größe (Durchmesser 12—25 μ) und fast immer kugelige (statt ovaler) Gestalt der Cysten, die auch keinerlei Abflachung (an der Mikropyle) besitzen; sodann ist weder in den Oocysten noch in den Sporocysten ein Restkörper vorhanden. — Gegen die Identität beider Coccidien spricht ferner der negative Ausfall der Versuche Züblin's, Kaninchen mit Cysten von Eimeria bovis zu infizieren. — Auf jeden Fall bleibt aber eine genauere experimentelle und vergleichend-cytologische Untersuchung der Parasiten erforderlich.

Die Entwickelung von Eimeria bovis stimmt, soweit sie näher bekannt ist, mit der von E. stiedae überein. Die Coccidien der „roten Ruhr" kommen aber, wie Sektionen ergeben haben, nur im Darme — nicht in der Leber — vor, und zwar dringen sie in der Regel nur in das Epithel des Dickdarms ein, dessen Schleimhaut daher gerötet und geschwollen erscheint.

Die „rote Ruhr" ist eine bei Rindern, besonders in der Schweiz nicht selten beobachtete Krankheit, die vorzugsweise das Jungvieh befällt. Sie tritt hauptsächlich im Sommer und Frühherbst bei nasser Witterung und fast nur bei Weidetieren (vorzugsweise auf höher gelegenen Alpenweiden) auf; doch kommen auch Stallinfektionen — nach Züblin höchstens 5 Proz. aller Fälle — vor, gelegentlich selbst noch im Winter. Diese epidemiologischen Verhältnisse erklären sich vor allem wohl daraus, daß die Cysten des Erregers, wie Guillebeau gefunden hat, im Misthaufen bald ihre Entwickelungsfähigkeit verlieren, während sie sich auf feuchter Weide und in Tümpeln offenbar lange Zeit erhalten können.

Der Name der Krankheit weist schon auf ihr augenfälligstes Symptom hin: „‚Ruhr' sagt man, weil Durchfall besteht, ‚rote Ruhr', weil den Fäkalien Blut beigemischt ist" (Züblin). Diese Erscheinungen treten nach einer Inkubationszeit von etwa 3 Wochen mit rasch steigender Heftigkeit auf und sind von mehr oder weniger hohem Fieber begleitet. Bei schwerer Infektion führen sie bald zu Schwächung der Herztätigkeit, vollständiger Entkräftung und Abmagerung der Tiere, in 2—5 Proz. der Fälle zum Tode, der bei besonders heftiger Erkrankung schon am zweiten Tage eintreten kann. Sonst genesen die Tiere nach 1—3 Wochen, in leichten Fällen schon am 3. oder 4. Tage. Mitunter kommt es auch zu (ungefährlichen) Rezidiven.

Die Behandlung der „roten Ruhr" ist eine rein symptomatische, da der Erreger bisher nicht direkt bekämpft werden kann. Von Züblin werden vor allem bei Anfangsstadien der Krankheit besonders Klistiere mit $^1/_2$-proz. Tanninlösung empfohlen. Die Verbreitung der Infektion ist durch Isolierung der erkrankten Tiere und Vernichtung ihres Kotes zu verhindern.

Coccidiosen bei Schafen und Ziegen

sind gleichfalls beobachtet worden und treten mitunter epidemisch auf. Die Erscheinungen sind im wesentlichen die gleichen wie bei Rindern und Kaninchen. Auch hier werden vorzugsweise junge Tiere befallen, die der Seuche nicht selten erliegen. In beiden Fällen sind die Erreger noch nicht genauer cytologisch untersucht, so daß es

noch zweifelhaft bleiben muß, ob es sich wirklich, wie angenommen wird, um zwei weitere Arten der Gattung Eimeria handelt.

Das bei Lämmern festgestellte Coccidium, das auffallend große Schizonten mit sehr zahlreichen kleinen Merozoiten besitzen soll, hat den Namen Eimeria faurei (von Moussu & Marotel) erhalten, während der Ziegenparasit als E. arloingi (Marotel) bezeichnet wird.

Geflügelcoccidiosen.

Genauer erforscht ist dagegen in den letzten Jahren durch die Untersuchungen von Fantham und Hadley Eimeria avium (= Coccidium tenellum), ein als Erreger einer schweren Geflügelcoccidiose schon seit geraumer Zeit bekanntes Coccidium.

Der Entwickelungszyklus dieses Parasiten stimmt in allen wesentlichen Punkten vollständig mit dem von E. stiedae überein. Unterschiede zwischen beiden Arten ergeben sich aus der erheblich geringeren Größe von E. avium, deren Oocysten im Durchschnitt nur 20—30 μ lang und 12—20 μ breit sind. Ferner ist die Cystenmembran erheblich dünner und wird vom Makrogameten bereits vor der Befruchtung gebildet, so daß der Mikrogamet durch eine polar gelegene Mikropyle eindringen muß.

Für Eimeria avium empfängliche Vögel konnten durch reife Oocysten des Kaninchencoccidiums nicht infiziert werden.

E. avium ist als Erreger schwerer Epidemien bei verschiedenen Geflügelarten — Hühnern, Tauben, Truthühnern, Fasanen u. a. — weit verbreitet und demgemäß von nicht geringer wirtschaftlicher Bedeutung. Erliegen doch in der Regel mehr als die Hälfte — in manchen Fällen bis zu 90 Proz. sämtlicher erkrankten Vögel der Seuche, so daß ganze Zuchten vernichtet werden hönnen. Auch von Eimeria avium werden vor allem junge Individuen heftig befallen, und auch bei den Vögeln äußert sich die Krankheit hauptsächlich in diarrhoischen Erscheinungen, Mattigkeit, Abmagerung, Kräfteverfall, Anämie usw. Die erkrankten jungen Vögel bleiben auch sehr in der Entwickelung hinter gesunden Altersgenossen zurück. Sehr charakteristisch ist ferner häufig eine graue bis schwärzliche Verfärbung von Kamm und Kehllappen („black head").

Es sei jedoch hervorgehoben, daß besonders dieses letztere Symptom bei vielen Fällen selbst schwerer Coccidieninfektion fehlen und andererseits auch bei ähnlich verlaufenden, aber nicht durch Coccidien hervorgerufenen Erkrankungen auftreten kann. So handelt es sich bei den unter der Bezeichnung „white diarrhea" und „black head" („infectious entero-hepatitis") besonders auch in Amerika bekannten Geflügelseuchen nach neueren Untersuchungen nicht um eine einheitliche, sondern um verschiedene Krankheiten. Ein großer — vielleicht der größte — Teil der hierher gerechneten Fälle ist auf Eimeria avium zurückzuführen, in anderen handelt es sich aber wohl um bakterielle Infektionen oder endlich um Flagellaten (Hadley). Dementsprechend ist es auch noch nicht ganz klar, ob der von Th. Smith als Amoeba meleagridis bezeichnete und für den Erreger der „infectious entero-hepatitis" der Truthühner erklärte Mikroorganismus ein Entwickelungsstadium von E. avium oder von einem Flagellaten darstellt, zumal da keine genauen cytologischen Angaben vorliegen.

Das makroskopisch und mikroskopisch anatomische Bild der Infektion mit E. avium entspricht im wesentlichen dem bei den Säugetiercoccidiosen. Während bei den anderen Vögeln die Parasiten meist nur im Darm vorhanden sind, kommt es bei den Truthühnern auch zur Bildung ausgedehnter Coccidienherde in der Leber. Im Darme dringen die Coccidien vor allem in das Epithel von Duodenum und Coecum ein, wo sie ausgedehnte Zerstörungen hervorrufen. In schweren Fällen soll es sogar zu Verklebungen und Perforationen des Darmes kommen.

E. avium ist, wie oben erwähnt, ein in den verschiedensten Ländern häufig vorkommender Parasit. Seine Verbreitung wird offenbar auch dadurch begünstigt, daß er nicht nur bei Nutzgeflügel, sondern auch bei wilden Vögeln auftritt. So erwiesen sich vor allem auch Sperlinge häufig infiziert, ein Umstand, der die Bekämpfung und Ausrottung der Geflügelcoccidiose natürlich sehr erschweren muß.

Neben Eimeria avium werden noch verschiedene andere Eimeriaformen bei Vögeln genannt, über die bisher aber nur wenige Beobachtungen vorliegen, die nicht genau genug sind, um mit Sicherheit zu entscheiden, wie weit es sich um verschiedene Arten handelt. Aus dem Darme der Taube beschrieben ist E. pfeifferi (Labbé), aus der Niere von Hausgänsen E. truncata (Railliet & Lucet), Parasiten, die auf jeden Fall E. avium sehr nahe stehen.

Von den zahlreichen übrigen bekannten Coccidien der Gattung Eimeria seien dann noch E. falciformis, ein Darm- und (seltener) Leberparasit der Maus, und E. ranarum sowie E. prevoti aus dem Darme von Rana esculenta erwähnt.

Während sämtliche bisher behandelten Coccidien zur Gattung Eimeria gehörten, also Oocysten mit 4 je 2 Sporozoiten enthaltenden Sporocysten besaßen, muß zum Schluß noch kurz auf eine Form hingewiesen werden, die zur Gattung Isospora gestellt wird, einer Gattung, die durch den Besitz von Oocysten mit 2 Sporocysten zu je 4 Sporozoiten charakterisiert ist. Ein Vertreter dieser Gattung — Isospora bigemina — parasitiert im Darme von Hunden und Katzen (sowie beim Iltis). Vielleicht sind auch einige Coccidieninfektionen beim Menschen auf diese Art zurückzuführen, doch ist bisher noch kein sicher hierher gehöriger Fall bekannt. Eine verwandte Art — Isospora lacazei — lebt im Darme von Sperlingen, Lerchen und verwandten Vögeln.

Literatur.

Basset, J., La coccidiose intestinale, maladie des jeunes animaux. Bull. de la soc. centr. de méd. vétér., Paris **1909**.

Braun, M., Die tierischen Parasiten des Menschen. 4. Aufl. Würzburg **1908**.

Cole, L., & Hadley, Ph., Blackhead in Turkeys. Agricult. experim. station of the Rhode Island State College, Bull. 141, **1910**.

Dégoix, Contribution à l'étude de la coccidiose intestinale des jeunes bovins. Rev. gén. de méd. vétér. (Toulouse), **1904**.

[1] Fantham, H. B., The morphology and life-history of Eimeria avium. Proc. of the zool. soc. of London, **1910**.

[2] — Experimental studies on avian coccidiosis, especially in relation to young grouse, fowls and pigeons. Ebenda, **1910**.

Guillebeau, A., Ueber das Vorkommen von Coccidium oviforme bei der roten Ruhr des Kindes. Mitt. naturf. Ges., Bern **1893**.

[1] Hadley, Ph., Studies in avian coccidiosis. I. White diarrhea of chicks. II. Roup in fowls. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 50, **1909**.

[2] — Coccidiosis in the English sparrow and other wild birth. Ebenda, Bd. 56, **1910**.

[3] — Eimeria avium: A morphological study. Arch. f. Protistenk., Bd. 23, **1911**.

[4] — Further studies on blackhead in Turkeys. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt Bd. 58, **1911**.

Hake, Th., A treatise on varicose capillaries as constituting the structure of carcinoma of the hepatic ducts etc., London **1839**.

Hess, E., Die „rote Ruhr" des Rindes. Schweiz. Arch. f. Tierheilk., **1892**.

Hutyra, F., & Marek, J., Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. 2. Aufl. Jena, G. Fischer, **1909**.

Labbé, A., Sporozoa. Das Tierreich. 5. Lieferung. Berlin **1899**.

Leuckart, R., Die Parasiten des Menschen. 2. Aufl. Heidelberg **1879/86**.

Marotel, Coccidiose et coccidies chez la chèvre. Bull. de la soc. centr. de méd. vétér., Paris **1906**.

Metzner, R., Untersuchungen an Coccidium cuniculi. Arch. f. Protistenk., Bd. 2, **1903**.

Morse, G., White diarrhea of chicks, with notes on coccidiosis in birds. U. S. dep. agricult., Bur. of anim. ind., Circ. 128.

Pfeiffer, R., Beiträge zur Protozoenforschung. I. Die Coccidienkrankheit der Kaninchen. Berlin, A. Hirschwald, **1892**.

Schaudinn, F., Untersuchungen über den Generationswechsel bei Coccidien. Zool. Jahrb., Abt. f. Anat., Bd. 13, **1900**.

Schuberg, A., Die Coccidien aus dem Darme der Maus. Verh. d. Nat.-Med. Vereins Heidelberg, N. F., Bd. 5, **1895**.

Silcock, A., Case of parasit. by psorospermia. Transact. path. soc. London, Vol. 21, **1890**.

Simond, P., L'évolution des sporozoaires du genre coccidium. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 11, **1897**.

Smith, Th., A protective reaction of the host in intestinal coccidiosis of the rabbit. Journ. of med. research, **1910**.

v. Wasielewski, Th., Studien und Mikrophot. zur Kenntnis der pathogenen Protozoen I. Leipzig, J. A. Barth, **1904**.

Zschokke, E., Beobachtungen über die „rote Ruhr". Schweiz. Arch. f. Tierheilk., **1892**.

Züblin, E., Beitrag zur Kenntnis der roten Ruhr des Rindes. Schweiz. Arch. f. Tierheilk., **1908**.

Ein eingehenderes Literaturverzeichnis findet sich bei Braun (1908).

XII.

Spirochätenkrankheiten.

Allgemeiner Teil.

Von

Prof. Dr. **G. Sobernheim** und Dr. **Waldemar Loewenthal**

in Berlin.

Mit 10 Figuren im Text.

Krankheiten, als deren Erreger Spirochäten bekannt sind, werden als Spirochätenkrankheiten oder als Spirochätosen bezeichnet. Soweit es sich um Blutinfektionen handelt, ist auch der Name Spirochätenseptikämie in Gebrauch und berechtigt. Dagegen sollte man von „Spirillosen" nicht mehr sprechen, da die beiden verschiedenen Namen Spirillen und Spirochäten auch zwei verschiedene Gruppen von Mikroorganismen kennzeichnen.

Der Gattungsname Spirochaeta ist von EHRENBERG 1835 aufgestellt worden, und ihn dürfen nach zoologischen wie botanischen Nomenklaturregeln nur diejenigen Mikroorganismen führen, die morphologisch und entwickelungsgeschichtlich dem Typus der Gattung, der von EHRENBERG im Spreewasser gefundenen Spirochaeta plicatilis, entsprechen. Der Sammelname Spirochäten im weiteren Sinne ist umfassender und begreift in sich verschiedene äußerlich ähnliche Organismen, ohne Rücksicht darauf, ob sie alle der streng umschriebenen Gattung Spirochaeta angehören. Wir fassen unter diesem Namen spiralig um die Längsachse gewundene oder wellenförmig geschlängelte, langgestreckte Mikroorganismen von faden- oder bandförmiger Gestalt zusammen; sie besitzen sämtlich eine starke, aktive Flexibilität und sind beweglich; sie führen kein Chlorophyll oder anderen assimilierenden Farbstoff.

Die Ansichten über die Zusammengehörigkeit innerhalb dieser Gruppe waren nach dem jeweiligen Stand der Kenntnisse wiederholtem Wechsel unterworfen. Aber auch die systematische Stellung der Gesamtheit der Spirochäten in der organischen Welt ist immer schwer zu fixieren gewesen, so daß sie bald bei den Bakterien, bald bei den Algen oder bei den Protozoen untergebracht wurden. Insbesondere in neuerer Zeit, seitdem durch SCHAUDINNS Arbeiten die Frage wieder in Fluß gekommen ist, haben die Erörterungen, ob die Spirochäten als Protozoen oder als Bakterien aufzufassen sind, einen breiten Raum eingenommen. Die Ansicht EHRENBERGS selbst, des Entdeckers der Spirochaeta plicatilis, ist zur Entscheidung der Frage am wenigsten heranzuziehen, denn EHRENBERGS „familia vibrioniorum", zu der sein Genus Spirochaeta gehörte, umfaßte zwar unsere heutigen Bakterien, wurde aber von ihm zu den „Infusionstierchen" gerechnet, also zu denjenigen Organismen, die wir jetzt unter dem Namen Protozoen zusammenfassen. Wie sehr EHRENBERG mit seinen Vibrionen von der Vorstellung der Spaltpilze entfernt war, geht daraus hervor, daß er seine Gattungsbeschreibungen ständig mit den Worten beginnt: „animal e familia vibrioniorum". Für die von ihm 1835 aufgestellte Gattung Spirochaeta gab er im Jahre 1838 die Charakteristik: „Animal e familia vibrioniorum, divisione spontanea imperfecta in catenam tortuosam s. cochleam filiformem flexibilem elongatum".

Inwieweit diese Definition heute noch auf den Gattungstypus, die Spir. plicatilis, zutrifft oder abzuändern ist, und welche Angehörigen der ganzen Gruppe hierunter einbegriffen werden können, ist nur auf Grund genauerer Kenntnis ihrer Morphologie und Entwickelungsgeschichte zu entscheiden.

Verbreitung der Spirochäten.

Die Angehörigen der Spirochätengruppe sind weit verbreitet. Wir kennen freilebende Spirochäten verschiedener Art als „mesosaprobe“ (Kolkwitz) Organismen aus Süßwasser (Ehrenberg, Bütschli, Zuelzer, Nägler), hierunter auch den Gattungstypus Spir. plicatilis, sowie aus dem Meer (Warming, Zuelzer, Gross), und Cantacuzène hat eine Form beschrieben, die in den Bassins der Thermen von Dax bei einer Temperatur von 52—56° lebt. Als Parasiten, teils mit pathogenen Eigenschaften, teils harmloser Art, werden Spirochäten bei den verschiedensten Tierarten gefunden, so die großen Muschelspirochäten (neuerdings nach dem Vorgang von Gross mit dem Gattungsnamen „Cristispira“ bezeichnet) im Kristallstiel bzw. im Magen und Darm zahlreicher Meeres- und Süßwassermuscheln, ferner die Spirochäten bei Insekten (Sergent, Jaffé, Patton, Novy & Knapp, Doflein u. a.), im Blut und Organen von Fischen (Neumann, Dutton, Todd & Tobey, Henry, Laveran u. a.), im Rectum von Kröten und Blut von Blindschleichen (Dobell), bei Vögeln und sehr zahlreichen Säugetieren. Sie sind über die ganze Erde, in allen Zonen verbreitet.

Die parasitischen Spirochäten, die uns hier vorwiegend interessieren, können je nach der Art ihrer Ansiedelung im Organismus unterschieden werden als Ektoparasiten bzw. Parasiten der Körperhöhlen, Blutparasiten und Gewebsparasiten. Zu der ersten Gruppe gehören Spirochäten auf den Schleimhäuten von Menschen und Tieren, insbesondere zahlreiche Arten in der Mundhöhle, im Präputialsack (Sp. balanitidis), bei nässenden Affektionen der Genitalgegend, auf Ulzerationsflächen verschiedener Art; hier sind auch die von v. Prowazek bei Psoriasis, von Dodd bei einer Hautaffektion der Schweine in Südafrika gefundenen Spirochäten zu nennen. Ferner kommen Spirochäten vor in den Luftwegen und im Sputum, in den Luftsäcken der Tauben bei einer von Plaut beschriebenen Krankheit dieser Tiere, im Mageninhalt (Krienitz); nach Salomon und Regaud leben bei Hunden und Katzen in den Kanälchen der Fundusdrüsen des Magens regelmäßig Spirochäten. Schließlich werden in normalen und diarrhoischen Faeces von Mensch und Tieren Spirochäten angetroffen.

Unter den Blutspirochäten sind vor allem die Erreger der verschiedenen Formen von Rückfallfieber des Menschen und von gewissen fieberhaften Anämien (Geflügel, Rinder u. a.) hervorzuheben (vgl. speziellen Teil). Außer den Recurrensspirochäten sind beim Menschen im Blut auch Spirochäten unbekannter Bedeutung nach akuter Appendicitis gefunden worden (Thiroloix & Durand). Ueber die anderen bei den verschiedensten Tierarten im Blut nachgewiesenen Spirochäten ist nichts Näheres bekannt.

Von den Gewebsspirochäten sind in erster Linie die Sp. pallida und die bei Frambösie gefundene Sp. pertenuis zu nennen. Weiterhin wurden häufig in Mäusetumoren Spirochäten konstatiert (Borrel u. a.), doch ist dies wohl auf die bei Mäusen nicht selten zu beobachtende Spirochäteninfektion des Blutes zurückzuführen. Proescher & White berichteten über massenhafte Spirochätenbefunde in den Lymphdrüsen bei Lymphomatose, lymphatischer Leukämie und dgl., indessen sind diese Angaben seither nicht bestätigt worden. Cleland beschreibt Spirochäten in den Kastrationstumoren von Schweinen und fand zusammen mit Burton & Hickinbotham Spirochäten (Sp. aboriginalis) in den fibrös verdickten Blutgefäßwandungen des Granuloms der Genitalien. Nicht unerwähnt bleiben ferner die Spirochätenbefunde von Moritz bei Anämie, von Baruchello & Pricolo bei Pleuropneumonie der Pferde.

Körperform.

Was zunächst die **Körperform** der Spirochäten betrifft, so wurden viele Arten als bandförmig beschrieben, so die Sp. Duttoni von Dutton & Todd, die Balanitis-Spirochäte (Hoffmann & v. Prowazek), die im Ulcus tropicum vorkommende Sp. Schaudinni (v. Prowazek), ferner nach Doflein die Sp. Grassii aus dem Termitendarm u. v. a.; von freilebenden Mikroorganismen die von Cantacuzène im Thermalwasser von Dax aufgefundene Sp. daxensis, und Schaudinn hielt alle von ihm daraufhin untersuchten Spirochäten mit Ausnahme von Sp. pallida für bandförmig. Neuerdings dagegen mehren sich die Angaben, daß die zylindrische Körperform, also der kreisförmige Querschnitt, weiter verbreitet sei, wie es z. B. Zuelzer für Sp. plicatilis, Gross für die Muschel-, Schellack für die Recurrensspirochäten behaupten. Daß

solche Differenzen in den Angaben der Autoren entstehen konnten, liegt zum Teil gewiß an den Untersuchungsmethoden (trockene oder feuchte Fixierung, Schnittpräparate), im wesentlichen aber wohl an der Kleinheit des Objektes.

Die Sp. plicatilis besitzt eine durchschnittliche Länge von zirka 100 bis 200 μ und erreicht selbst 500 μ (ZUELZER), bei den großen Spirochäten aus Muscheln werden Exemplare von 100—150 μ Länge beobachtet (PERRIN, KEYSSELITZ, FANTHAM, SCHELLACK u. a.), die meisten Spirochätenarten sind aber erheblich kürzer; ihre Maße bewegen sich etwa zwischen 10—50 μ, bis herab zu den Mäusespirochäten und zur Sp. microgyrata mit 2,5—7 μ Länge (LOEWENTHAL, CALKINS). Die Längenmessungen schwanken freilich bei den einzelnen Arten in ziemlich weiten Grenzen und sind zur Feststellung von Artunterschieden nicht ohne weiteres zu verwenden; SCHELLACK hat deshalb vorgeschlagen, die Durchschnittslänge der jungen, eben aus der Teilung hervorgehenden Exemplare zu bestimmen und vermochte hierbei etwas gleichmäßigere Werte zu erhalten. Nach ihrer Länge gehören also die Spirochäten zu den größeren Mikroorganismen. Was aber der Untersuchung Schwierigkeiten bereitet, ist die sehr geringe Dicke der Spirochäten. Beträgt doch die Dicke der meisten Arten nur etwa 0,5 μ und weniger, bei Sp. plicatilis höchstens 1 μ; auch bei den großen Muschelspirochäten bewegen sich die Werte etwa zwischen 1—$1^1/_2$ μ, und nur ganz ausnahmsweise werden höhere Zahlen bis zu 3 μ genannt.

Der Körper der Spirochäten zeigt immer mehr oder weniger regelmäßige Windungen, deren Art für viele der Species charakteristisch ist. Meistens werden die Windungen als echte spiralige Schraubengänge um die ideale Längsachse aufgefaßt. Aber schon SPITZ (1879) war es in Uebereinstimmung mit MOTSCHUTKOFFSKY nie gelungen, eine Recurrensspirochäte von spiraliger Form zu sehen, und in neuerer Zeit hat SCHELLACK an Recurrensspirochäten, die in der Flüssigkeit durch Osmiumsäure abgetötet wurden, durch Rollung unter dem Deckglas feststellen können, daß seine Exemplare nicht spiralig gewunden, sondern wellenförmig in einer Ebene gebogen waren. Auch bei vielen, nur ganz flach gebogenen Spirochäten ist es nicht möglich, mit Sicherheit einen Spiralgang zu erkennen, so daß man neben echten Spiralen, wie sie z. B. bei Sp. plicatilis und Sp. pallida einwandsfrei zu erkennen sind, auch das Vorkommen von Schlängelungen in einer Ebene wird annehmen müssen.

Die Art der Windungen bleibt nicht immer gleichmäßig, sondern wechselt mit der Bewegung. Meist wird angegeben, daß mit lebhafterer Bewegung die Windungen enger und steiler werden, um sich in der Ruhe wieder auszugleichen; das abweichende Verhalten, das in dieser Beziehung die Sp. pallida zeigt, war sogar für SCHAUDINN mit ein Grund, den Erreger der Syphilis von den übrigen Spirochäten abzutrennen. Doch wird auch das Umgekehrte bei manchen Arten berichtet, nämlich stärkere Streckung der Windungen, je lebhafter die Bewegungen sind, und Steilerwerden in der Ruhe (z. B. JAFFÉ bei Sp. culicis). Bei Sp. plicatilis bleiben nach ZUELZER die Spiralwindungen bei der Bewegung vollkommen unveränderlich. Häufig kann auch beobachtet werden, daß ohne auffällige Ortsveränderung ein Exemplar sich zusammenzieht oder streckt wie eine Sprungfeder. Die hin und wieder gemachte Angabe, der Durchmesser des Spirochätenkörpers verdicke sich bei Verkürzung der Windungen oder überhaupt bei der Bewegung (LAPTSCHINSKI, DOFLEIN), wird im allgemeinen nicht bestätigt, wie auch schon EHRENBERG für Sp. plicatilis ausdrücklich betonte: „corpus contractione non incrassatum“. In bezug auf Einzelheiten über die Windungsart bei den verschiedenen pathogenen Formen sei auf die speziellen Abschnitte verwiesen.

Bewegung.

Die **Bewegung** der Spirochäten ist recht kompliziert und läßt sich in drei Hauptformen auflösen, nämlich in 1) Flexions-, Knick- und Beugebewegungen, 2) Rotation um die Längsachse, 3) Vor- und Rückwärtsbewegung.

Eines der Hauptcharakteristika sämtlicher als Spirochäten zusammengefaßter Organismen ist ihre starke aktive Flexibilität. Nicht nur kann, wie eben gesagt, die einzelne Windung sich ändern, sondern der ganze Körper kann wechselnde Sekundärwindungen zeigen (Sp. plicatilis), die Längsachse sich mehrfach beugen oder auch scharf knicken, „wie ein Ellenbogengelenk“ (FRAENKEL), die beiden Hälften eines Exemplars können sich umeinanderschlingen,

es können Knäuel entstehen, Achterfiguren und dergl. Besonderes Gewicht ist darauf zu legen, daß alle diese Flexionen, Knick- und Beugebewegungen aktiv geschehen. Die Flexibilität der Spirochäten ist allgemein anerkannt, und Novy & Knapp stehen wohl allein mit ihrer gegenteiligen Angabe, die Recurrensspirochäten seien starre Spiralen und seitliche Bewegungen kämen nur bei längeren, aus mehreren Zellen zusammengesetzten Formen vor.

Das zweite Bewegungselement ist eine Drehung um die Längsachse bald nach der einen, bald nach entgegengesetzter Richtung, das dritte eine häufig hiermit verbundene, manchmal ruckweise stoßende Vor- und Rückwärtsbewegung. Je nach dem Vorherrschen der einen oder anderen Bewegungsform kommen die verschiedensten, nach Spirochätenart und Umständen der Untersuchung wechselnden Bewegungserscheinungen zustande. So kriecht z. B. nach der Schilderung von Zuelzer Sp. plicatilis auf einer Unterlage, indem sie sich tastend, zitternd und bohrend vorwärtsschlängelt, oft muskelartig blitzschnell zusammenzuckend, mit plötzlichen Knickbewegungen und Richtungsänderung. Weit verbreitet unter den Spirochäten ist eine bohrende Bewegung, bei der die Gebilde sich unter Rotation gleichsam vorwärts schrauben, um nach eingeschalteter Ruhepause das gleiche in umgekehrter Richtung zu wiederholen. In gefärbtem Medium läßt sich sichtbar machen, daß die Bewegungsbahn spiralig ist (Porter für Muschelspirochäten). Die Bewegungen brauchen indessen nicht immer mit einer eigentlichen Lokomotion verbunden zu zu sein. Vielfach ist es gerade charakteristisch, daß manche Exemplare trotz lebhaftester Knick-, Rotations- und stoßender Vor- und Rückwärtsbewegung doch an einer Stelle im Gesichtsfeld bleiben. Andererseits aber wird von schlangenartigen und schnellenden Bewegungen gesprochen; die Spirochäte des amerikanischen Rückfallfiebers bewegt sich nach Novy & Knapp unter günstigen Bedingungen mit nicht zu verfolgender Geschwindigkeit gerade durch das Gesichtsfeld. Bei der wild um sich schlagenden Sp. Duttoni denkt man nach Schellack gar nicht mehr an das Durchschrauben einer Spirale.

Die Bewegungsart hängt zum Teil von dem Zeitpunkt der Untersuchung ab und ändert sich bei den Recurrens- und Geflügelspirochäten beim Herannahen der Krise. Die Beweglichkeit kann sogar ganz aufgehoben werden, ohne daß die Spirochäten deshalb abgestorben sind. Hierher gehört die von Heydenreich u. a. beobachtete Kältestarre, ferner die Infektiosität von Spirochäten, die durch Chinin unbeweglich gemacht worden sind (Motschutkoffsky). Sehr leicht läßt sich die vorübergehende Starre an den Mundspirochäten demonstrieren: nachdem man einige Formaminttabletten langsam hat im Munde zergehen lassen, findet man alle Mundspirochäten im frischen Präparat unbeweglich und kann unter dem Mikroskop verfolgen, wie sie sich allmählich erholen und lebhaft beweglich werden. Von Sp. gallinarum berichtet Ponselle Wiederbelebungen: die Spirochäten, bis 48 Stunden nach dem Tode einem Vogel entnommen und in Haufen unbeweglich zusammenliegend, werden durch Zusatz einer Glukoselösung bei 37° in 5 Minuten wieder lebhaft beweglich. Novy & Knapp haben Spirochäten der amerikanischen Recurrens, die durch längeres Dialysieren gegen destilliertes Wasser unbeweglich geworden waren, nach Zusatz von Citratlösung wieder ihre normale Beweglichkeit erlangen sehen.

Die bisher erörterten Punkte, so wichtig sie zur allgemeinen Kenntnis der Spirochäten auch sind, genügen doch noch nicht, um über die systematische Stellung dieser Organismen ein Urteil zu gewinnen; von wesentlicher Bedeutung ist hierfür die Kenntnis des feineren **Baues** und der **Entwickelung** der Spirochäten.

Hülle.

Bei der Betrachtung der Struktur der Spirochäten ist die erste Frage: Haben die Spirochäten eine **Hülle**, und wie ist sie beschaffen? Ehrenberg hatte das Genus Spirochaeta als nackt charakterisiert, Migula aber schreibt der Sp. plicatilis eine sehr dicke Gallerthülle zu, eine dünnere der Sp. Obermeieri; auch Afanassiew behauptet, daß die Recurrensspirochäte von einer unfärbbaren Hülle umgeben sein soll. Diese letzteren Angaben haben indessen keine Bestätigung gefunden, insbesondere für Sp. plicatilis vertritt Zuelzer auf Grund ihrer genauen Untersuchungen den Standpunkt, daß wohl eine Membran im physikalischen Sinne, nicht aber ein morphologisch als Membran angeordnetes und optisch als solche wahrnehmbares Gebilde vorhanden sei.

In Bezug auf die Cristispiren (Muschelspirochäten) herrscht Uebereinstimmung, daß sie eine Hülle besitzen (vgl. Fig 1); vielfach wird sie in An-

lehnung an die Flagellatennomenklatur als Periplast bezeichnet, während andere Autoren sie mehr der Bakterienmembran nähern wollen. Nach BÜTSCHLI, SCHAUDINN, KEYSSELITZ, SCHELLACK u. a. ist diese Hülle alveolär gebaut, und mit eingelagerten Längs-, nach GONDER auch Querfasern versehen. Welcher Art die Membran ist, läßt sich rein morphologisch nicht entscheiden, am allerwenigsten bei den kleineren Spirochätenformen, bei denen infolge der Größenverhältnisse eine Hülle überhaupt nicht mit Sicherheit direkt wahrgenommen werden kann. Hier hat v. PROWAZEK die Prüfung des Verhaltens gegen Lösungsmittel eingeführt, ein Verfahren, das dann von der Spirochätenforschung vielfach angewendet wurde.

So konnte ZUELZER durch die Anwendung von Pepsin-Salzsäure, Trypsin, Saponin, taurocholsaurem Natrium, Sodalösung, Kalilauge und Schwefelsäure einerseits die Nacktheit von Sp. plicatilis, andererseits aber das Vorhandensein einer echten Membran bei den Cristispiren nachweisen. Bei den von ihr untersuchten Cristispiren bleibt nach Auflösung des ganzen Körperinhaltes eine dünne, aber feste, doppelt konturierte einheitliche Zellmembran auch bei 2—3-tägiger Trypsineinwirkung bei 40° unverändert; auch in 10-proz. Kalilauge ist diese Membran unlöslich und wird von Schwefelsäure kaum angegriffen. Hierdurch werden die Ergebnisse bestätigt, die schon früher SWELLENGREBEL an formalinfixiertem Material von Sp. Balbianii mit 10-proz. Sodalösung oder mit konzentrierter Salzsäure erhalten hatte. Die von ZUELZER

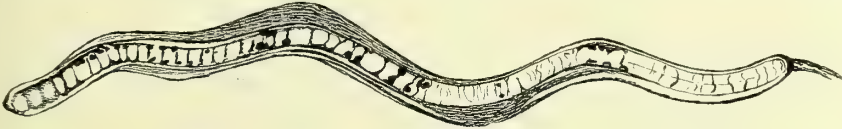


Fig. 1. Cristispira Balbianii nach GONDER.

konstatierte Löslichkeit in 30-proz. KOH in der Hitze sowie in Eau de Javelle läßt die Membran als chitin- oder cutinartig ansprechen, eine Ansicht, zu der auch FANTHAM gekommen war, und die Schädigung durch SCHWEIZERS Reagens (Kupferoxydammoniak) deutet auf Spuren von Celluloseeinlagerungen. GONDER, der anscheinend nur mit Saponin und taurocholsaurem Natrium gearbeitet hat, kommt bei den Cristispiren nicht zu ganz so klaren Resultaten, doch nimmt auch er auf Grund seiner Versuche eine „widerstandsfähigere Plasmaschicht" an, die den eigentlichen Zellkörper nach außen hin schützt. HÖLLING freilich sieht gerade in dem Verhalten gegen Alkalien den Beweis, daß die Cristispiren keine Membran besitzen. Da er aber, wie es scheint, sein Hauptaugenmerk auf die Einwirkung stärkerer Alkalien gerichtet hatte, ist vielleicht ein Fingerzeig zur Erklärung der widersprechenden Resultate gegeben. Jedenfalls sind die Angaben von ZUELZER derart präzis, daß sie auf Beachtung Anspruch erheben müssen; auch GROSS macht sie sich zu eigen.

Anders als die Cristispiren scheinen sich die kleineren Spirochäten zu verhalten. Als erster hat hier, wie erwähnt, v. PROWAZEK Versuche unternommen und gemeinsam mit NEUFELD festgestellt, daß Hühnerspirochäten durch taurocholsaures Natrium sofort aufgelöst, durch Sapotoxin immobilisiert und abgetötet, aber nicht gelöst werden; dasselbe gilt für Mund-, Recurrens- und Syphilisspirochäten. Auch später haben v. PROWAZEK, SIEBERT u. a. gefunden, daß die betreffenden kleinen Spirochätenarten durch gallensaure Salze wirklich aufgelöst werden, während Saponin nur den Zellinhalt löst, die äußere Hülle aber (Periplast) ungelöst läßt. Diese Versuche wurden weniger in der Absicht ausgeführt, über die Existenz einer Zellmembran Aufschluß zu gewinnen, als vielmehr um die Spirochäten mit membranumgebenen Bakterien einerseits, membranlosen tierischen und Protozoenzellen andererseits zu vergleichen und daraus Rückschlüsse auf die systematischen Verhältnisse der Spirochäten zu ziehen. Hier sind noch besonders die eingehenden Untersuchungen von LEVADITI & ROSEMBAUM hervorzuheben, die die Einwirkung verschiedener hämolytischer Substanzen (Saponin, Cobralysin, Cobralecithid und Organextrakte) auf Trypanosomen, Paramäcien, Choleravibrionen und Hühner- und Recurrensspirochäten prüften und zu dem Ergebnis kamen, daß die Spirochäten in ihrem Verhalten den Protozoen und tierischen Zellen nahestehen und sich von den Bakterien merklich unterscheiden. Es sind auch von verschiedenen Autoren (HOFFMANN, v. PROWAZEK, SWELLENGREBEL, MACKINNON u. a.) Pepsin-Salzsäure, Alkalien und Säuren herangezogen und Auflösung der Spirochäten,

Quellungen und Abblassen als Erfolg erzielt worden. Die einzelnen Angaben stimmen untereinander nicht überein, und Thesing wie Ganzer geben sogar an, Mund- und andere Spirochäten würden durch Kalilauge überhaupt nicht verändert; es ist bei der Feinheit des Objektes erklärlich, daß veränderte Lichtbrechungsverhältnisse zu einer Täuschung über eine erfolgte Auflösung führen können, und auch bei nachträglicher Färbung wird sich häufig nicht mit Sicherheit feststellen lassen, ob das Gefärbte eine leere Membran ist oder ein geschädigter Spirochätenkörper. Man muß sich also schon mit der gröberen Feststellung, Abtötung der Organismen oder nicht, begnügen. Aber selbst hier können Unstimmigkeiten entstehen, denn Gonder gibt neuerdings an, Sp. recurrentis, in defibriniertem Blut zu gleichen Teilen mit 5-proz. Saponinlösung vermischt, sei noch nach 1—2 Stunden, Sp. gallinarum sogar noch nach 3 Stunden beweglich. Teilweise wird dieser Widerspruch, worauf Gonder selbst schon hinweist, durch die Bindung des Saponins an das Serum erklärt, und v. Prowazek, der auch noch weitere Feinheiten der Versuchsanordnung hervorhebt, hält nach erneuten Untersuchungen seine Beobachtungen gegen Gonder aufrecht; jedenfalls kann man bezweifeln, ob es berechtigt ist, auf Grund der einen abweichenden, nur nebenher mitgeteilten Beobachtung die hervortretende grundsätzliche Trennung der Cristispiren von den kleinen Spirochäten zu verwischen, wie es Gross tut.

Außer der chemischen Prüfung der Membran auf Löslichkeit bzw. Resistenz hat man auch eine physikalische Untersuchung ihrer Beschaffenheit vorgenommen. Man bemühte sich festzustellen, ob sie nach Art der Bakterienmembran semipermeabel ist, ob also die Spirochäten bei Uebertragung in hypertonische Lösungen der Plasmolyse anheimfallen, indem das Plasma sich von der supponierten Membran trennt und im Innern zusammenballt. Für die Cristispiren vertrat schon früher Swellengrebel die Plasmolysierbarkeit, die von Hölling, Fantham, Gonder aber nicht anerkannt wurde. Gross, Dobell und Zuelzer bestätigen die Möglichkeit der Plasmolyse, und Gross führt die gegenteiligen Angaben auf Täuschung durch die sogenannte undulierende Membran zurück. Da bei den Cristispiren auch auf andere Weise eine resistente Zellmembran nachgewiesen ist, wird man für diese Gruppe wohl die Plasmolysierbarkeit anerkennen müssen. Schwieriger ist naturgemäß auch auf diesem Gebiete wieder die Beobachtung bei den kleineren Spirochäten. Während Swellengrebel für diese gleichfalls Plasmolyse angibt, kommen zahlreiche Autoren (Hoffmann & v. Prowazek, Siebert, Gonder, Tedeschi, Mackinnon u. a.) bei verschiedenen Spirochätenarten zu entgegengesetztem Resultat, so daß hier doch wohl ein Unterschied gegenüber den Cristispiren zu bestehen scheint. Früher hatte man der Frage der Plasmolysierbarkeit großen Wert beigelegt, um die Beziehungen der Spirochäten zu den Bakterien aufzuklären, Gross weist ihr indessen neuerdings nur untergeordnete Bedeutung zu, da die Plasmolysierbarkeit keine wesentliche Eigenschaft der Bakterien sei.

Undulierende Membran.

War der Nachweis einer echten Zellmembran bei gewissen Spirochätenarten geeignet, sie den Bakterien zu nähern, so glaubte man anderseits in einem Gebilde der Hülle eine **undulierende Membran** zu entdecken und daraufhin die Organismen den Flagellaten anreihen zu können. Diese Beobachtungen gehen auf Schaudinn zurück, der ein sehr dünnes, bandförmiges Entwickelungsstadium des Leucocytozoon Ziemanni des Steinkauzes, das nach der Art eines Trypanosoma gebaut und dementsprechend auch im Besitz einer echten undulierenden Membran ist, zunächst für eine echte Spirochäte hielt. Dies gab den Anlaß, bei anderen Spirochäten den gleichen Bauplan anzunehmen, und so vertrat Schaudinn die Ansicht, daß Sp. plicatilis eine undulierende Membran besitze, die auch am lebenden Objekt zu beobachten sei (Fig. 2). Zuelzer hat jedoch in Bestätigung von Bütschlis Beschreibungen nichts Derartiges feststellen können und führt die wellenförmigen Bewegungen, die Schaudinn bei stillstehenden Individuen über die Spirale laufen sah und als Ausdruck einer undulierenden Membran gedeutet hat, auf Strömungen im Spirochätenplasma zurück.

Bei den großen Muschelspirochäten ist meist ein den Körper mehr oder weniger spiralig umziehendes, membranartiges Gebilde nachweisbar, so sehr, daß ursprünglich die Sp. Balbianii (aus der Auster) als Trypanosoma beschrieben wurde, bis Laveran & Mesnil sie von diesen abtrennten und

SCHAUDINN sie zu den Spirochäten stellte. Die Auffassung des membranösen Gebildes ist eine recht verschiedenartige. LAVERAN & MESNIL und ähnlich auch BOSANQUET nehmen an, der Organismus besitze eine locker anhaftende, weite Scheide, deren Faltungen als undulierende Membran imponieren, und auch GONDER vertritt neuerdings einen verwandten Standpunkt. Er glaubt, daß es sich um eine stark fibrilläre, dehnbare Hülle handele, die je nach der Kontraktion der Fibrillen nach der einen oder andern Seite über den Körper hervortritt; bei einer solchen Beschaffenheit der Hülle kann es vorkommen, daß sie an einem Körperabschnitt gleichzeitig an beiden Seiten sichtbar ist (Fig. 1), was bei einer echten undulierenden Membran nicht möglich wäre. SCHELLACK erklärt gar die ganze „undulierende Membran" für ein Kunstprodukt, indem die äußere Hülle platzt und vermöge der Elastizität ihrer Fasern vom Körper abschnellt. SWELLENGREBEL faßt das Gebilde als „appendice périplastique" auf, der von einem chromatischen Streifen, der bald am Rand, bald an der Basis verläuft, durchzogen sei. BORREL & CERNAVODEANU sehen in der Membran quere Verstärkungen wie in einem Regenschirm, und VLÈS führt sie auf verklebte, in

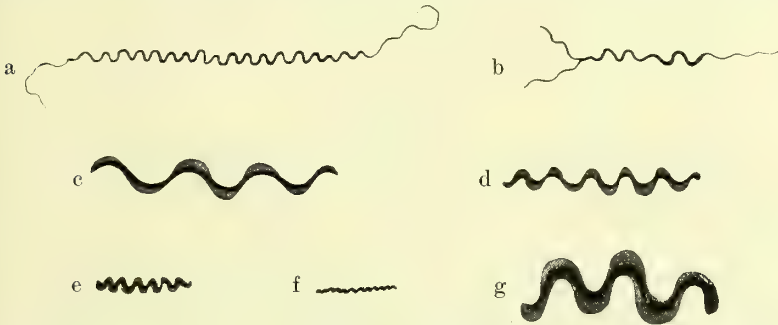


Fig. 2. Schemata der undulierenden Membran von Spirochäten nach SCHAUDINN. a und b Spir. pallida, c Spir. refringens, d ein kleineres, enger gewundenes Exemplar der gleichen Art, e Spir. aus einem ulzerierten Carcinom, f Spir. dentium, g Spir. plicatilis, Ende eines langen Individuums.

einer Linie stehende Cilien zurück. So widersprechend alle diese Auffassungen auch sind, so haben sie doch das eine gemein, daß sie nämlich das fragliche Gebilde der Muschelspirochäten als etwas toto coelo von einer echten undulierenden Membran Verschiedenes erscheinen lassen. Freilich sind eine Reihe anderer Forscher (PERRIN, KEYSSELITZ, FANTHAM, HÖLLING) zu anderen Urteilen gelangt und für das Bestehen einer undulierenden Membran eingetreten, die der der Trypanosomen entsprechen soll, jedoch ist es schwer, diese Auffassung mit manchen Einzelheiten, so namentlich der fibrillären Struktur des Randfadens, in Einklang zu bringen. Insbesondere aber sprechen hiergegen die mikrochemischen Reaktionen, durch die ZUELZER nachgewiesen hat, daß die sogenannte undulierende Membran ein plasmatisches Gebilde ist und als solches dem von einer Zellmembran umgrenzten Körper aufsitzt. ZUELZER sowohl wie DOBELL stimmen GROSS zu, daß es sich hier um ein Gebilde sui generis handelt; GROSS hat dafür die Bezeichnung Crista eingeführt und die Muschelspirochäten, wie bereits erwähnt, als besondere Gattung Cristispira von den übrigen Spirochäten abgetrennt.

Bei den anderen Spirochäten haben bewährte und zuverlässige Forscher, wie SCHAUDINN, v. PROWAZEK, HARTMANN u. a. ebenfalls am lebenden Objekt Erscheinungen wahrgenommen, die sie auf die Wirkung einer undulierenden Membran zurückführten, doch vermochten andere Autoren sich hiervon nicht zu überzeugen; für die Sp. pallida ließ SCHAUDINN selbst später die Annahme einer undulierenden Membran wieder fallen. Mit Rücksicht auf die bandförmige Gestalt der Spirochäten halten v. PROWAZEK und mit ihm andere schon den Nachweis einer stärker lichtbrechenden Grenzleiste für genügend, um eine undulierende Membran anzunehmen; doch wird man ihnen hierin kaum folgen können. Einmal nämlich ist die Bandform des Körpers durchaus nicht allgemein anerkannt; wie schwierig es ferner ist, selbst bei deutlich vorhandenen Längsfibrillen, eine von ihnen als einen der Randgeißel der Trypanosomen-

membran vergleichbaren Randfaden zu erweisen, geht aus den oben erwähnten Auseinandersetzungen über die immerhin doch größeren Cristispiren zur Genüge hervor. Nun sind aber von Schaudinn, v. Prowazek, Hartmann u. v. a. bei vielen der kleineren Spirochäten auch an fixierten und insbesondere mit Beizen behandelten Präparaten Bildungen dargestellt worden, die sicherlich die Deutung als undulierende Membran zulassen und trotz der negativen Befunde verschiedener anderer Forscher tatsächlich nachweisbar sind. Besonders deutlich werden diese Bildungen, wenn man die Spirochäten nach v. Prowazeks Anweisung vor der Fixierung in destilliertes, eventuell auf 40° erwärmtes Wasser bringt. Aus solchen Bildern erhellt zweifellos, wie Jaffé zutreffend hervorhebt, daß die Spirochäte aus zwei verschiedenen Elementen bestehen muß, aus einem schwer quellbaren Teil und aus einer diesem anhaftenden oder ihn umgebenden leichter quellbaren Schicht; es ist aber damit noch nicht erwiesen, daß eines dieser Elemente, wenn es auch als undulierende Membran deutbar ist, nun wirklich einer echten undulierenden Membran entspricht. Dies um so weniger, als auch bei Spirillen ähnliche „Periplastanhänge" beschrieben worden sind (Zettnow, Bütschli, Swellengrebel).

Wir müssen also zu dem Schlusse kommen, daß das Vorhandensein einer echten undulierenden Membran bisher noch für keine Gruppe der Spirochäten mit Sicherheit bewiesen ist.

Geißeln.

Von ähnlicher Bedeutung für die systematische Stellung der Spirochäten, wie die undulierende Membran, aber auch in ähnlicher Weise strittig ist die Frage nach dem Bestehen eines anderen Bewegungsorganells, nämlich von **Geißeln.**

Bei Sp. plicatilis und den anderen freilebenden Spirochäten sind Geißeln nach übereinstimmenden Angaben der Autoren nicht vorhanden, nur Zopf schließt aus Strudeln, die er an den Enden beobachtete, auf deren Existenz.

Die Cristispiren zeigen häufig Endanhänge (Keysselitz, Schellack, Gonder u. a., vgl. Fig. 1), die aber als Geißeln oder Geißelbüschel nicht angesehen werden können, da sie, wie insbesondere Schellack am lebenden Objekt beobachtet hat, eigener Bewegung nicht fähig sind, sondern nur passiv hin- und hergeschleudert und nachgeschleift werden; auch sind sie zum Teil starr, stachelartig. Diese Endanhänge sind nicht bei allen Cristispira-Arten nachweisbar.

Aeußerlich an Geißeln erinnernde, aber doch vielleicht andersartige Gebilde kommen bei den kleineren Spirochäten vielfach vor. Schon Zopf hatte, wie bei Sp. plicatilis, auch bei dem Erreger der europäischen Recurrens aus Strudeln auf endständige Geißeln geschlossen, und Karlinski glaubte hier an jedem Pol zwei Geißeln gesehen zu haben. Trotzdem galten die kleineren Spirochäten als geißellos, bis Schaudinn bei Sp. pallida an jedem Ende der Spirale durch Giemsafärbung und andere Methoden eine lange, zarte Geißel darstellen konnte und hierin zugleich ein Unterscheidungsmerkmal gegenüber anderen Spirochäten erblickte. Im weiteren Verlauf der Forschung ergab sich aber, daß derartiges unter den Spirochäten gar nicht selten vorkommt (vgl. Fig. 3), nur wurde sehr bald die Geißelnatur der fraglichen Gebilde in Zweifel gezogen. Die meisten Forscher (Krzystalowicz & Siedlecki, Hoffmann & v. Prowazek, Mühlens & Hartmann u. a.) nahmen an, daß diese Endfäden die Reste des bei der Teilung lang ausgezogenen Periplastes und nicht Geißeln seien, doch findet sich auch die entgegengesetzte Auffassung vertreten.



Fig. 3. Spir. pallida mit geißelartigen Endfäden aus Kultur.

Gegen die Geißelnatur wurde zunächst der Umstand geltend gemacht, daß die Gebilde meist nicht scharf abgesetzt sind, sondern ganz allmählich in den Körper übergehen, auch dieselbe Art der Windungen zeigen, wie dieser. Koch und Zettnow führten zum Unterschiede von Bakteriengeißeln die leichte Färbbarkeit mit Anilinfarbstoffen an. Novy & Knapp heben dagegen für den Erreger der amerikanischen Recurrens hervor, daß der wellige Verlauf des Gebildes wohl einer Bakterien-, nicht aber einer Protozoengeißel entspreche.

Schellack fand bei Recurrensspirochäten die Endfäden konstant nur bei jüngeren Exemplaren und stellte fest, daß sie im Verlauf des Wachstums reduziert werden. Reichert hat die Endfäden von Spirochäten im Dunkelfeld beobachtet, gibt aber nichts über ihre Beweglichkeit an. Neuerdings hat Levaditi bei Dunkelfeldbeleuchtung an Kulturmaterial die Endfäden der Sp. pallida, Noguchi ebenso die von Sp. refringens am lebenden Objekt sichtbar machen können und ihre selbständige Beweglichkeit beobachtet, so daß es sich hier jedenfalls nicht wie bei den Cristispiren um einen passiv mitgeschleppten Anhang handelt. Man wird vielleicht das Richtige treffen mit der Annahme, daß die Endfäden der kleinen Spirochäten sich zwar durch ihre Entstehung, ihre färberischen (d. h. also physikalischen oder chemischen) Eigenschaften und in vielen Fällen durch die Art ihrer Insertion von Bakteriengeißeln unterscheiden, dennoch aber lokomotorische Funktion nach Art von Geißeln ausüben können. Die meisten Bewegungsarten der Spirochäten sind freilich auch ohne Geißelwirkung erklärlich; unter Umständen ist aber zu beobachten, wie die Spirochäten ohne irgendwelche Formveränderung durch das Gesichtsfeld eilen, ganz nach der Art von Spirillen, eine Bewegungsform, die kaum anders als durch eine endständige Geißel als treibende Kraft erklärt werden kann.

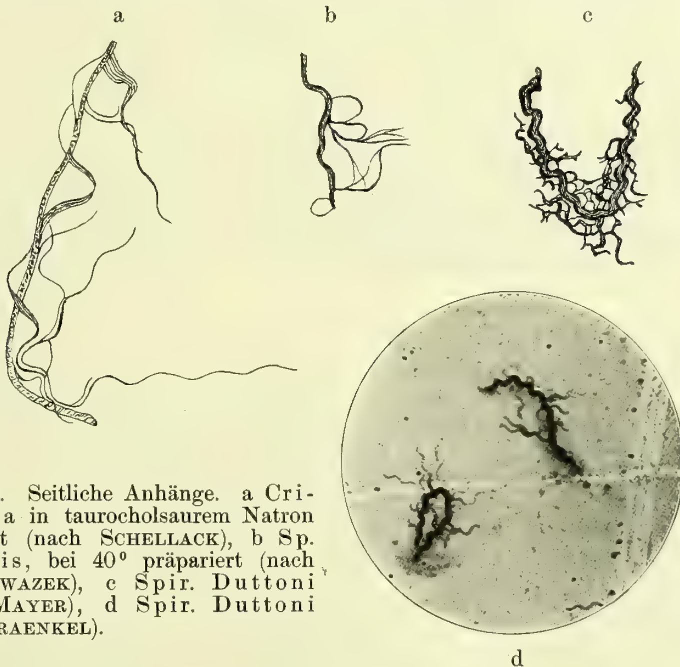


Fig. 4. Seitliche Anhänge. a Cristispira in taurocholsaurem Natron mazeriert (nach Schellack), b Sp. buccalis, bei 40° präpariert (nach v. Prowazek), c Spir. Duttoni (nach Mayer), d Spir. Duttoni (nach Fraenkel).

Außer diesen geißelartigen Bildungen wurden von Borrel bei Hühnerspirochäten, von Zettnow bei Sp. Duttoni und von C. Fraenkel auch bei anderen Recurrensspirochäten mittels Versilberungsmethoden seitliche Anhänge aufgefunden und als echte peritriche Begeißelung aufgefaßt. Neuerdings berichtet Repaci über ähnliche Befunde auch an kultivierten Mundspirochäten. Gegen diese Auffassung wandten sich Hoffmann & v. Prowazek, Mühlens & Hartmann, Maier, Schellack u. v. a., indem sie darauf hinwiesen, daß zum mindesten sehr ähnliche Bilder bei verschiedenen Spirochätenarten künstlich, durch Mazeration in erwärmtem destillierten Wasser, Karbollösung, taurocholsaurem Natron u. a. hervorgerufen werden können (Fig. 4). Auch wurde geltend gemacht, daß bei Vorhandensein seitenständiger Geißeln die Spirochäten sich nicht so unmittelbar an Blutkörperchen und anderen Formelementen vorbeibewegen, auch nicht so dichte Verschlingungen eingehen könnten, wie es tatsächlich der Fall ist. Borrel hebt zur Verteidigung der Geißelnatur hervor, daß die durch Aufsplitterung hervorgebrachten Pseudogeißeln der Cristi-

spiren viel leichter färbbar seien, und es ist gewiß nicht gerechtfertigt, die peritrichen Spirochätenfortsätze, die sich bei der Versilberung nachweisen lassen, in allen Fällen einfach als Kunstprodukte abzutun. Die Photogramme von Zettnow, C. Fraenkel u. a. widersprechen dem entschieden. Immerhin unterliegt die Deutung der Gebilde noch Schwierigkeiten.

Innenstruktur.

Für Sp. plicatilis gibt Zuelzer nach ihren eingehenden Untersuchungen in Uebereinstimmung mit Bütschli an, daß der Organismus von einem Achsenfaden durchzogen ist, dem Volutinkörner aufgelagert sind. Schaudinn hielt den Achsenfaden für den lokomotorischen, die Körner für den vegetativen Kernapparat, während Bütschli beides zusammen als einen „Zentralkörper", gemäß seiner Auffassung vom Bau der Bakterien und Cyanophyceen, ansprach. Nach Zuelzers Untersuchungen aber kann nur den Körnern, vermöge ihrer Volutinnatur, eine kernartige Bedeutung zukommen, wogegen der Achsenfaden ein strukturloses, elastisches Gebilde darstellt, das als formgebendes Element dient. Diese letztere Auffassung stützt sich auf die an Zuelzers Photogrammen und Präparaten und ebenso auch am lebenden Objekt leicht erkennbare Tatsache, daß der Achsenfaden den Spirochätenkörper schnurgerade durchzieht (Fig. 5), in Widerspruch zu dem bekannten Schema, das Schaudinn vom Bau der Sp. plicatilis gegeben hat (Fig. 2). Nach Schaudinn sollte, ebenso wie nach Cantacuzènes späterer Beschreibung der Sp. daxensis, der Faden alle Windungen des Körpers mitmachen.

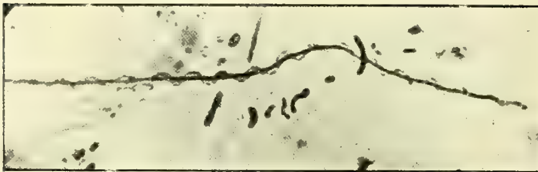


Fig. 5. Spir. plicatilis mit Achsenfaden (nach Zuelzer).

Die Muschelspirochäten weichen, wie in dem Vorhandensein einer Zellmembran, so auch im inneren Bau vom Gattungstypus ab. Ob man nun mit Perrin die Cristispiren von einem spiraligen bzw. zickzackförmigen Chromatinband durchzogen sieht, oder ob man entsprechend den meisten neueren Untersuchungen eine hintereinanderliegende Reihe von Waben oder Kammern annimmt, deren Wandungen aus Chromatin bestehen oder Chromatin eingelagert enthalten: jedenfalls entfernen sie sich in ihrer Struktur so sehr von dem Typus der Gattung Spirochaeta, daß auch hiernach ihre Abtrennung als besondere Gattung, wie es Gross getan hat, gerechtfertigt erscheint.

Die Frage, ob die kleinen Spirochäten in ihrer inneren Struktur dem Typus Spirochaeta oder dem der Cristispira gleichen, läßt sich kaum mit Sicherheit entscheiden. Es scheint, als nähmen sie auch ihrerseits eine Sonderstellung ein. Am lebenden Objekt sind mehrfach stärker lichtbrechende Körnchen gesehen und als Kerne aufgefaßt worden, ohne daß indessen ein Beweis dafür möglich gewesen wäre. In gefärbten Präparaten wurden von Schaudinn, Hoffmann & v. Prowazek, Mühlens & Hartmann, Gonder u. v. a. bei verschiedenen Spirochätenarten Exemplare mit stärker gefärbtem Innenteil beschrieben und abgebildet. Dieser manchmal als Kernstab bezeichnete Teil ist im Vergleich zu dem einen Achsenfaden der Sp. plicatilis unverhältnismäßig dick, nimmt fast die ganze Breite des Organismus ein, folgt allen Windungen des Körpers, ist also anscheinend nicht ausgesprochen elastisch und nach alledem gewiß nicht dem charakteristischen Achsenfaden der Sp. plicatilis gleichzusetzen. Andererseits wurde von vielen Autoren des öfteren eine reihenweise Anordnung chromatischer Brocken und Granula beobachtet, so daß der Körper der Spirochäte, bei entsprechender Färbung, im Verlauf seiner Länge abwechselnd Chromatin- und Plasmafarbe zeigte. Bei dem geringen Breitendurchmesser ist nun aber, sobald sich die chromatische Substanz nicht kontinuierlich durch die ganze Länge erstreckt, eine andere Anordnung kaum möglich, und wenn man hierin das Zeichen einer Kammerung erblicken will, so kann es eigentlich nur in dem Sinne geschehen, daß auch diese Spirochäten eine Wabenstruktur besitzen, wie sie allgemein der organisierten Substanz zukommt. Dies aber systematisch zu verwerten und hieraus etwa eine Strukturgleichheit dieser Spiro-

chäten und der Cristispiren zu folgern, wie es GROSS will, erscheint nicht angängig, um so weniger, als die zur anscheinenden Kammerung führende Diskontinuität des chromatischen Anteils bei den gleichen Spirochätenarten gefunden werden kann, die in anderen Exemplaren oder Präparaten einen kontinuierlichen „Kernstab" zeigen. Obendrein gehören solche Bilder zu den Ausnahmen, in der Regel ist die chromatische Substanz mit dem Spirochätenplasma innig gemischt (ZETTNOW).

GROSS sieht in der Kammerung der Spirochäten nicht eine einfache Wabenstruktur, sondern den Ausdruck einer Mehrzelligkeit des ganzen Fadens im Sinne der botanischen Zellauffassung.

Die Frage, ob eine lange Spirochäte wirklich nur eine einzige Zelle sei, wird seit langem erörtert. Hatte doch schon EHRENBERG in seiner Gattungscharakterisierung der Spirochaeta die „divisio imperfecta" angeführt und die Spiralwindung dadurch erklärt, daß die Teilungsebenen schief ständen. LAPTSCHINSKY sah gleichfalls Sp. plicatilis im Gegensatz zu Mund- und Recurrensspirochäten als gegliedert an, eine Auffassung, die auch von ZOPF vertreten wurde, und selbst neuere Autoren (MIGULA, FISCHER) halten die Frage noch nicht für entschieden, ob die Spirochäten stets nur aus einer einzigen Zelle bestehen oder aus gekrümmten Zellgliedern zusammengesetzt sind. Von Sp. pallida und anderen parasitischen Spirochäten geben WECHSELMANN & LOEWENTHAL, sowie KRZYSZTALOWICZ & SIEDLECKI an, daß die längeren Exemplare aus mehreren kurzen Einzelindividuen bestehen können, und nach NOVY & KNAPP ist der biegsame Faden der Recurrensspirochäten aus einer Anzahl starrer Einzelglieder zusammengesetzt. Hierher gehören auch die nicht seltenen Beobachtungen an verschiedenen Spirochätenarten, daß die Spirochäten unter Umständen als ganz kurze Gebilde von nur 2—4 Windungen, selbst nur S- oder kommaförmig gebogen, nach Art von Vibrionen auftreten können (KARLINSKI, FRIEDRICHSEN, AFANASSIEW, WECHSELMANN & LOEWENTHAL, SALOMON, REPACI u. a.).

Vermehrung.

Bezüglich der Art ihrer Vermehrung ist es lange Zeit eine vielumstrittene Frage gewesen, ob bei den Spirochäten **Längs- oder Querteilung** erfolgt. Man ging diesen Verhältnissen mit um so größerer Aufmerksamkeit nach, als man hierdurch einen Anhaltspunkt für die systematische Einordnung der Spirochäten zu gewinnen hoffte, doch kann dem Teilungsvorgang in dieser Beziehung wohl kaum eine entscheidende Bedeutung beigemessen werden: Längsteilung ist bei Bakterien freilich nicht bekannt und würde die Spirochäten von den Bakterien entfernen, andererseits aber brauchte der Nachweis der Querteilung nicht notwendig gegen die Protozoennatur der Spirochäten zu sprechen. Bei Sp. plicatilis ist bisher nur Querteilung beobachtet worden. Bei den Cristispiren schlossen PERRIN, KEYSSELITZ u. a. hauptsächlich aus der Verdoppelung der „undulierenden Membran" auf Längsteilung, während andere Autoren glauben, daß die scheinbare Verdoppelung der Membran nur durch Aneinanderlagerung zweier Individuen oder Verschlingungen vorgetäuscht sei. Die doppelte undulierende Membran wird jedoch auch von BORREL, einem Anhänger der Querteilung, aufrecht erhalten, aber nicht mit der Teilung, sondern mit der Fähigkeit der Vor- und Rückwärtsbewegung der Cristispiren in Beziehung gebracht.

Selbst ein so skeptischer Beobachter wie SWELLENGREBEL gibt an, bei Cr. Balbianii Bilder gesehen zu haben, die kaum anders als im Sinne einer Längsteilung gedeutet werden könnten. Andererseits haben SWELLENGREBEL selbst und alle neueren Autoren für die Cristispiren unzweideutige Querteilung beschrieben, bei der die Enden an der Teilungsstelle ziemlich gerade abgestumpft werden; die Querteilung geht häufig mit einer typischen Umknickung des Fadens („Inkurvation" von GROSS) einher. Auch das Nebeneinanderbestehen von Quer- und Längsteilung wird behauptet (FANTHAM u. a.).

Ganz ähnlich liegt die Kontroverse bei den kleinen Spirochäten. Zuverlässige Untersucher, wie SCHAUDINN, v. PROWAZEK u. a. geben nicht nur auf Grund konservierten Materials, sondern auch nach Beobachtung am lebenden Objekt Längsteilung an, für Kulturspirochäten (Pallida, Mundspirochäten u. a.) behauptet neuerdings NOGUCHI das gleiche, KOCH, ZETTNOW, LEVADITI, SCHELLACK u. v. a. machen demgegenüber die Schwierigkeit geltend, an so zarten Objekten Aneinanderlagerung zweier Individuen und hierdurch vorgetäuschte V- und Y-Formen mit Sicherheit auszuschließen, und berichten, zum Teil eben-

falls nach Beobachtung in vivo, über Querteilungsvorgänge. Vielfach handelt es sich bei diesen widersprechenden Angaben nur um eine Verschiedenheit der Interpretation gleicher mikroskopischer Bilder. Es wird nämlich häufig beobachtet, daß zwei Spirochäten durch eine dünne Brücke miteinander verbunden sind (Fig. 6); die einen fassen das als Endstadium einer Längsteilung auf, bei der, entsprechend der Längsteilung von Trypanosomen und anderen Flagellaten, die Tochterindividuen nach entgegengesetzter Richtung auseinanderstreben, das längsgeteilte Exemplar also gewissermaßen aufgeklappt erscheint, die anderen erklären es für eine besondere Form der Querteilung. Für Querteilung und gegen Längsteilung sprechen die von Schellack an Recurrensspirochäten ausgeführten Messungen. Andererseits werden von Carter u. a. Abbildungen von Y-förmigen Spirochätengebilden gegeben, bei denen die Anordnung der Chromatinpartikel in den beiden freien Armen einander vollkommen entspricht; diese Bilder der Chromatinanordnung unterstützen, falls sie nicht schematisiert

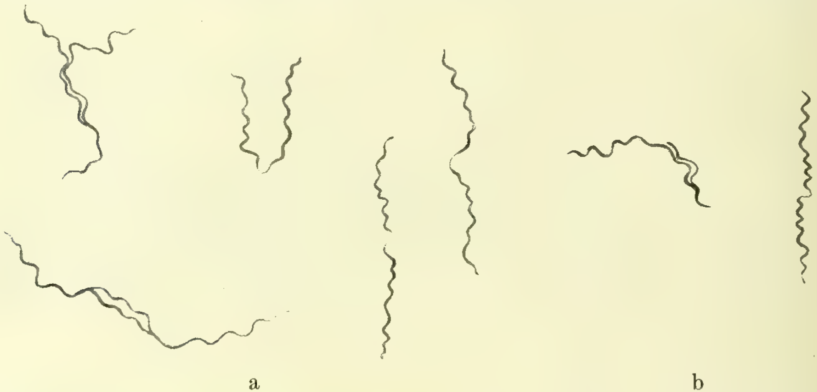


Fig. 6. Längs- und Querteilungsbilder: a bei Sp. Duttoni, b bei Sp. pallida aus Kultur.

sind, sehr die Auffassung als Längsteilung. Eine Mittelstellung nehmen einige Autoren ein (Dutton & Todd, Breinl u. a.), die je nach dem Krankheitsstadium Längs- oder Querteilungen beobachteten, Befunde, wie sie durch Fantham & Porter bestätigt werden, die durch Untersuchung am lebenden Objekt am Beginn und beim Abklingen der Infektion bei Recurrensspirochäten Längsteilung, auf dem Höhepunkt der Krankheit Querteilung sahen. Ueber ähnliche Periodizität von Längs- und Querteilung berichteten Karwacki & Szokalski an Spirochäten bei künstlicher Infektion von Blutegeln.

Auch Mehrfachteilungen, d. h. Querteilung des Spirochätenfadens in mehr als zwei Individuen scheinen vorzukommen und werden von Norris und seinen Mitarbeitern für die Spirochäte der amerikanischen Recurrens, von Zuelzer für die freilebende Sp. stenostrepta angegeben.

Geschlechtsformen und Entwickelungsstadien.

Von mancher Seite (Schaudinn, Krzysztalowicz & Siedlecki, Loewenthal, Gonder) wurde versucht, diese letzterwähnten Bildungen als männliche **Geschlechtsformen** zu deuten, doch hat sich ein Beweis hierfür in keiner Weise erbringen lassen. Immerhin ist bemerkenswert, worauf Loewenthal hingewiesen hat, daß bei Spirochätenbefunden öfters das Vorkommen zweier Typen nebeneinander beobachtet wird, eines dünnen, enggewundenen und eines dickeren weitgewundenen, und es sind wiederholt Zweifel entstanden, ob es sich hier um verschiedene Arten handelt, oder nur um verschiedene Formen (Geschlechtsformen?) der gleichen Art. Auch stärker differenzierte männliche und weibliche Formen, sowie deren Kopulation will man gesehen haben, wie insbesondere Perrin für Sp. Balbianii und Krzysztalowicz & Siedlecki für Sp. pallida (Fig. 7) behaupten, indessen sind diese Befunde und Deutungen von anderen Autoren nicht bestätigt und zum Teil wohl mit Recht als Kunstprodukte erklärt worden.

Aber nicht nur solche abweichenden Spirochätenformen wurden als **Entwickelungsstadien** aufgefaßt, sondern auch andersartige Gebilde hat man mit Spirochäten in genetischen Zusammenhang gebracht (Tunnicliff, Mackie, Wright, Mayer & Schreyer, Marzinowski u. a.), Gebilde, die den fusiformen Bacillen und dem sogenannten Spirillum sputigenum Miller entsprechen. Zunächst ist es gewiß auffallend, daß diese Elemente so häufig mit Spirochäten vergesellschaftet vorkommen, was am längsten aus der Mundhöhle bekannt ist (Fig. 8a), aber auch bei sehr vielen anderen Lokalisationen und Spirochätenarten (Faeces, ulzerierende Carcinome, Ulcus tropicum, Balanitis u. a.) und selbst in syphilitischen Krankheitsprodukten (Fig. 8b) beobachtet werden kann (Wechselmann & Loewenthal, Hoffmann, Krzysztalowicz & Siedlecki). Dennoch läßt sich über die Beziehungen derartiger Gebilde zu den Spirochäten zurzeit eine Entscheidung noch nicht treffen.

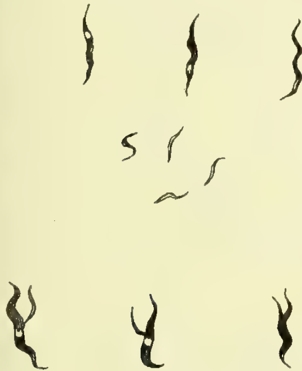


Fig. 7.



Fig. 8.

Fig. 7. Spir. pallida; weibliche und männliche Geschlechtsformen und Kopulation (nach Krzysztalowicz & Siedlecki).

Fig. 8. a Fusiformis- und Spirillum sputigenum-Formen aus syphilitischem Primäraffekt; b entsprechende Formen bei Stomatitis ulcerosa mit Uebergang zur Spirochätenform.

Morphologisch kommen Uebergänge zwischen Spirochäten und fusiformen Bacillen vor (Beitzke u. a.), in Kulturen sollen sich aus fusiformen Bacillen Spirochäten entwickeln können (Tunnicliff, Veszprémy), und Shmamine sah neuerdings in Kulturen der „nadelförmigen Bacillen", die seiner Meinung nach bisher mit fusiformen Bacillen verwechselt worden sind, aus syphilitischem Material Spirochätenformen auftreten. Umgekehrt erhielt Levaditi bei Kultivierung der Sp. Duttoni im Kollodiumsäckchen schließlich vibrionenähnliche Formen mit Chromatinmassen und Repaci aus länger kultivierten Mundspirochäten Vibrionenformen, „die dem B. fusiformis zum Verwechseln ähnlich sehen". Mühlens hält derartigen Angaben jedoch die Tatsache entgegen, daß er Spirochäten und fusiforme Bacillen gesondert rein fortzüchten konnte, ohne jemals Uebergänge oder Umwandlungen wahrzunehmen, und macht auf die Möglichkeit der Vortäuschung von Spirochäten durch Geißelzöpfe aufmerksam*).

Der Beschreibung nach ähnlich sind „Ruheformen", die Schaudinn bei verschiedenen Spirochätenarten beobachtet hat. Andere Formen, die v. Prowazek, Mayer u. v. a. als Ruheformen, van dem Borne als Jugendformen, Levaditi u. a. dagegen als Degenerationsprodukte auffassen, sind als dockenförmige Einrollungen schon bei sehr zahlreichen Spirochätenarten beschrieben worden (Fig. 9).

Eigentümlich verdickte, stäbchenförmige Exemplare von Spirochäten, wie sie öfters gefunden werden können (Fig. 10), haben Krzysztalowicz & Siedlecki als Ausdruck eines „Depressionszustandes", ähnlich den bei verschiedenen Proto-

*) Derartiges kann vorkommen: die von Wolff beschriebene Sp. polyspira wurde von Zettnow auf Geißelzöpfe einer Sarcine zurückgeführt.

zoen genauer bekannten Vorgängen, ansehen wollen, doch fehlt es auch dieser Deutung an sicheren Anhaltspunkten.

Weiterhin sind unter den Entwickelungsformen Granulabildungen anzuführen. Schon Zopf, Warming u. a. hatten bei freilebenden Spirochätenarten Zerfall in kokkenartige Teilstücke gesehen, und in der älteren Recurrensliteratur (Bliesener, Kannenberg u. a.) spielte das Auftreten von Körnchen im Blut eine Rolle. Neuerdings wird wieder von Leishman, Balfour, Fantham, Hindle u. a. bei Recurrens-, wie bei Geflügelspirochäten die Bildung freier kokkenartiger Chromatingranula in verschiedener Weise eingehend geschildert, Balfour und O'Farrell haben derartiges auch an Sp. pallida unter Salvarsaneinwirkung gesehen und Hoffmann fand in einer alten Kultur von Sp. pallida nur noch Körnchen, die sich aber nicht durch weitere Züchtung als Sporen erweisen ließen. Die Granula der Recurrens- und Geflügelspirochäten sind in Blut oder Organen des infizierten Tieres, namentlich aber extra- und intracellulär in den übertragenden Zecken anzutreffen und besitzen, wie aus einschlägigen Experimenten hervorzugehen scheint, in manchen Fällen infektiöse Eigenschaften. In anderen Fällen entbehrt freilich spirochätenfreies und nur mit diesen „Dauerformen" behaftetes Material jeder pathogenen Wirkung. Hindle gibt an, die Entwickelung der kokkenartigen Körper zu fusiformen Bacillen und zu Spirochäten beobachtet zu haben, während sich Gleitsmann im Gegensatz hierzu nicht davon überzeugen konnte, daß die Balfourschen Granula in einem genetischen Zusammenhang mit den Hühnerspirochäten ständen. Bei Cristispiren beschreiben Fantham, Bosanquet und neuerdings Gross in voneinander abweichender Weise Sporenbildung, ohne jedoch deren Weiterentwickelung anzugeben.



Fig. 9. Einrollungsformen von: a Cr. Balbianii (nach Perrin), b Sp. buccalis (nach v. Prowazek), c Sp. gallinarum (nach v. Prowazek), d Sp. Duttoni (nach Mayer), e Sp. pallida (nach Krzysztalowicz & Siedlecki).

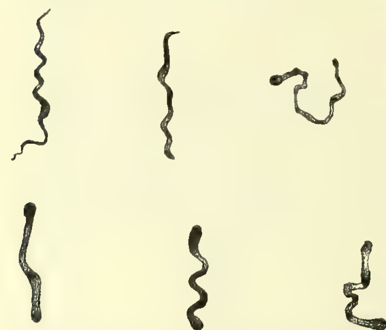


Fig. 10. Sp. pallida, Depressionszustände (nach Krzysztalowicz & Siedlecki).

Ross hat durch Anwendung einer Vitalfärbung („jelly method") aus den als „Kurloffsche Körperchen" bekannten Einschlüssen der Meerschweinchen-Leukocyten Spirochäten entstehen sehen und später ganz entsprechende Vorgänge an syphilitischem Material beobachtet. Mc Donagh und andere englische Autoren konnten bei gleicher Methodik die Befunde von Ross bestätigen und wollen

daraufhin die Sp. pallida nur als das Mikrogametenstadium im Entwickelungskreis eines Telosporidiums ansehen. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Angaben bei Anwendung von Untersuchungsverfahren, die eine Täuschung durch Absterbeerscheinungen und dergl. ausschließen, werden bestätigen lassen (vgl. auch SCHILLING).

Einige Autoren (ZOPF, HORAND, SPENGLER u. a.) bringen in verschiedener Weise manche Spirochätenarten in genetischen Zusammenhang mit anderen pflanzlichen oder angeblich protozoischen Gebilden, deren Deutung aber zum Teil sehr zweifelhaft ist.

Für das tatsächliche Bestehen besonderer Entwickelungsformen in den Zwischenwirten könnte man, abgesehen davon, daß zeitweise in den infizierten Zecken Spirochäten nicht nachweisbar sind, den Umstand geltend machen, daß die Inkubationszeit der Infektion durch Zecken oder Wanzen (NUTTALL) länger ist, als bei direkter Uebertragung spirochätenhaltigen Blutes. Indessen kann dieser Unterschied einfach durch die geringe Menge oder die Abschwächung der übertragenen Parasiten bei der Zeckeninfektion erklärt werden (UHLENHUTH & GROSS, NUTTALL), und die Angabe LEVADITIS, daß die Inkubationszeit unabhängig sei von der Menge des injizierten Blutes, trifft in dieser Allgemeinheit wohl kaum zu. Daß MARCHOUX & SALIMBENI eine Uebertragung der Hühnerspirochäte auf Tauben durch Blutinjektion überhaupt nicht, wohl aber durch Vermittelung der Argasmilbe erreichten, bleibe in diesem Zusammenhange nicht unerwähnt. Auch ohne den Nachweis abweichender Entwickelungsformen ist für die Beurteilung der Stellung der Spirochäten die Tatsache an sich bedeutungsvoll, daß bei einer Anzahl von Arten ein typischer Wirtswechsel zwischen Warm- und Kaltblüter besteht (Zeckenfieber, Rinderspirochätose), wobei die Spirochäten in die Eier der Kaltblüter eindringen und so die junge Generation infizieren können.

Biologie.

Aus der **Biologie** der Spirochäten ist außer dem Wirtswechsel hier ihre Züchtbarkeit hervorzuheben. Die Weiterentwickelung von Spirochäten in Kollodiumsäckchen, die in die Peritonealhöhle lebender Tiere versenkt werden, eine insbesondere von LEVADITI mit Erfolg angewandte Methode, kann nicht den sonst üblichen Züchtungen in künstlichen Nährböden gleichgesetzt werden, sondern ist eher als künstlich lokalisierte Infektion anzusehen. Die erste Rein- und Fortzüchtung einer Spirochäte auf künstlichen Nährböden ist MÜHLENS bei der Spir. dentium gelungen, dem später viele Autoren gefolgt sind. In bezug auf das Nähere hierüber wie auch die Beschreibung der Kulturen vgl. die speziellen Teile; hier sei nur die Tatsache hervorgehoben, daß die Spirochäten in festen Nährböden ohne Zuhilfenahme von Begleitbakterien in Form von Einzelkolonien ganz nach Art mancher Bakterienarten sich entwickeln und sich hierin von züchtbaren Protozoen (Amöben, Trypanosomen) wesentlich unterscheiden.

Soweit experimentelle Untersuchungen über Giftbildung durch Spirochäten vorliegen, haben sie zu positiven Ergebnissen nicht geführt.

Ueber Immunität und Immunitätsreaktionen wird in besonderen Abschnitten berichtet; für die allgemeine Betrachtung muß herausgehoben werden, daß nach den Untersuchungen von MANTEUFEL u. a. die Reaktionen von denen der Bakterien abweichen. Durch Immunsera wird wohl eine Häufchenbildung der Spirochäten hervorgerufen, aber nicht mit Bewegungshemmung nach Art der Bakterienagglutination, sondern im Gegenteil mit verstärktem Bewegungsreiz und nur bei Verwendung lebenden Materials; auch können sich die Häufchen wieder lösen. Der Vorgang entspricht der Agglomeration von Trypanosomen und anderen Protozoen. Spezifische, höherwertige Komplementbindungsreaktion scheint mit Spirochäten nicht erzielbar zu sein.

Systematische Stellung.

Versucht man hiernach, soweit die Kenntnisse es gestatten, die Spirochäten im **System** der Organismen unterzubringen, so ergibt sich zunächst, daß die uns bekannten Spirochätenarten, wie in der eingangs gegebenen Definition niedergelegt, trotz mancher biologischer Verschiedenheiten doch eine Reihe von Eigenschaften gemeinsam haben und sich damit als zusammengehörige Gruppe charakterisieren. Ob man diese Gruppe als Spirochäten im weiteren Sinne, als spiro-

chätenartige Organismen, als Spirochätaceen, Zoobakterien (Kruse) u. dgl. bezeichnen will, ist von sekundärer Bedeutung. Innerhalb der Gruppe lassen sich die vom Gattungstypus Spirochaeta in ihrem Bau abweichenden Muschelspirochäten als besondere Gattung Cristispira (Gross) abtrennen; bei den kleineren parasitischen und pathogenen Spirochäten ist es bisher nicht möglich, mit Sicherheit zu entscheiden, ob sie nach ihrer Organisation einer dieser beiden Gattungen zugerechnet werden können, und es empfiehlt sich daher, sie als gesonderte Gattung zu führen. Es sind hierfür in den letzten Jahren zahlreiche Namen aufgestellt worden (Spironema, Treponema, Borrelia, Spiroschaudinnia u. v. a.), doch würden ältere Namen (Spirothrix, Protomyxidium) Prioritätsrecht haben. Wiederholt ist versucht worden, auch diese Formen noch in weitere Gattungen zu trennen, und es ist nicht zu bestreiten, daß z. B. die Sp. pallida und die Sp. pertenuis sich in ihrem Habitus von anderen Spirochätenarten unterscheiden; doch sind die bisher bekannten Merkmale nicht derart, um als Grundlage eines eigenen Gattungstypus dienen zu können.

Von anderen schraubig gewundenen Mikroorganismen kommen zur Differenzierung zunächst die Spirillen in Betracht. Schon Ehrenberg, der die Gattungen Spirillum und Spirochaeta aufgestellt hatte, hob als Unterscheidungsmerkmal hervor, daß Spirillum starr ist, Spirochaeta aber biegsam, und zwar, wie wir jetzt hinzufügen müssen, aktiv flexibel; außerdem besitzen die Spirillen im Gegensatz zu den Spirochäten polare Geißelbüschel. Die aktive Flexibilität und die hierdurch bedingte Art der Beweglichkeit trennt die Spirochäten nicht nur von den Spirillen, sondern von der Gesamtheit der Bakterien (Migula). Andere als trennend angegebene Merkmale, wie die Art der Querteilung unter Ausziehung eines Verbindungsfadens oder spiralige Anordnung des Chromatins (Perrin) sind teils nicht bei allen Angehörigen der Spirochätengruppe verbreitet, teils bestritten, andererseits aber auch bei Bakterien beschrieben worden (Swellengrebel, Dobell). Gemeinsam mit den Bakterien haben die Spirochäten mit Ausnahme von Sp. plicatilis und deren nächsten Verwandten die geringe Differenzierung der inneren Struktur, zum Teil die Plasmolysierbarkeit und die Züchtbarkeit in festen Nährböden in Form von Einzelkolonien. Trotz der vorhandenen Unterschiede werden daher die Spirochäten von manchen Autoren (Thesing, Swellengrebel, Kruse, Fraenkel, Gross u. v. a.) direkt als Bakterien angesehen.

Nächst den Bakterien wäre die Zugehörigkeit zu spiralig gewundenen Algen, insbesondere zu den Spirulinen zu erörtern, eine Zugehörigkeit, für die vorübergehend F. Cohn, später Kirchner, Lagerheim, Schellack u. a. eintraten. Nach den neueren Untersuchungen von Zuelzer an mehreren Spirulina-Arten sind jedoch, entgegen den von Bütschli an einem nicht genauer bestimmten „spirulinaartigen" Organismus erhobenen cytologischen Befunden, Spirulina und Spirochaeta im Bau durchaus verschieden, und auch Dobell erklärt nach seinen Untersuchungen an Spirulinen die Möglichkeit näherer verwandtschaftlicher Beziehungen zwischen Spirulinen und Spirochäten für ausgeschlossen.

Die Zugehörigkeit der Spirochäten zu den Protozoen, insbesondere zu den Trypanosomen und anderen Flagellaten, käme als dritte Möglichkeit in Betracht.

Gegen diese Zugehörigkeit spricht alles, was als gemeinsam mit den Bakterien angeführt worden ist; hinzu kommt noch der Mangel einer Polarität, d. h. die Tatsache, daß eine Differenzierung in Vorder- und Hinterende des Körpers nicht besteht. Andererseits sprechen für diese Zusammengehörigkeit außer der aktiven Flexibilität und den Löslichkeitsverhältnissen bei manchen Arten der echte Wirtswechsel zwischen Warm- und Kaltblüter, zum Teil verbunden mit Germinalinfektion des Kaltblüters, was bei Bakterien nicht bekannt ist, ferner der zyklische Verlauf mancher durch Spirochäteninfektion hervorgerufenen Krankheiten, weiter die Art der Agglomeration im Gegensatz zur Agglutination der Bakterien. Alles dies sind aber keine zwingenden Momente, um das Trennende aufzuwiegen und die Spirochäten ohne weiteres als Protozoen zu erweisen.

Immerhin haben, abgesehen von Schaudinn, der seine Stellungnahme in Bezug auf jede einzelne Art von der Kenntnis ihres Entwickelungsganges abhäufig machte, viele Forscher (Krzysztalowicz & Siedlecki, Nuttall, Hartmann, Schilling u. a.) die Ansicht von der Protozoennatur der Spirochäten vertreten.

Wir kommen zu dem Schluß, daß die Spirochäten nicht einfach den Bakterien oder den Algen oder den Protozoen eingeordnet

werden können, sondern eine eigene Gruppe von Mikroorganismen für sich bilden, die Beziehungen zu jeder der anderen Gruppen zeigt. Damit schließen wir uns einem Standpunkt an, wie er auch von einer Reihe anderer Autoren (Doflein u. a.) vertreten wird. Angesichts der Unmöglichkeit, tierische und pflanzliche Lebewesen in durchgreifender Weise gegeneinander abzugrenzen, kann das Bestehen solcher Zwischengruppen nicht wundernehmen, sondern müßte bei der Vielheit der Organisationsmöglichkeiten im Gegenteil vorausgesetzt werden. Man kann die Vermutung aussprechen, daß mit fortschreitender Kenntnis es sich noch bei manchen Organismen herausstellen wird, daß sie sich in unsere bisherigen Systeme nicht einordnen lassen. Denn die Einteilungen werden von uns nach dem jeweiligen Stand unseres Wissens in die Natur hineingetragen, und auch unsere natürlichen Systeme sind doch immer nur künstlich.

Literatur.

(Für die hier nicht aufgeführte Literatur vgl. die speziellen Teile.)

Afanassiew, S. M., Ueber einen aus dem Körper eines Recurrenskranken erhaltenen Bacillus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, **1899**.

Arndt, R., Beobachtungen an Spirochaete denticola, der Spirochäte des Zahnschleimes. Virch. Arch., Bd. 79, **1880**.

Balfour, A., Resistant forms of Treponema pallidum granule shedding. Journ. Roy. Army medic. corps., Vol. 16, **1911**.

Baron, C., Zur Kenntnis der Angina exsudativa ulcerosa (Angina Vincentii s. Angina diphtheroides). Arch. f. Kinderheilk., Bd. 35, **1903**.

Baruchello, L., & Pricolo, A., Contributo all' etiologia della pleuro-pulmonite infettiva nel cavallo; reperto di spirochaete. Clinica veterinaria, Vol. 19, **1906**.

Blanchard, R., Spirilles, spirochètes et autres microorganismes à corps spiralé. Semaine médic., **1906**, Nr. 1.

Bliesener, K., Ueber Febris recurrens. Diss. Berlin **1873**.

Borrel, A., Spirilles, spirochètes, trypanosomes. Bull. soc. path. exot., T. 1, **1908**.

Borrel, A., & Cernavodeanu, Membrane ondulante du Spirochaete balbianii (Trypanosoma balbianii). Compt. rend. soc. Biol., T. 62, **1907**.

Bosanquet, W. C., Brief notes on the structure and development of Spirochaeta anodontae Keysselitz. Quart journ. microsc. science, Vol. 56, **1911**.

[1] Bütschli, O., Ueber den Bau der Bakterien und verwandter Organismen. Leipzig 1890.

[2] — Weitere Ausführungen über den Bau der Cyanophyceen und Bakterien. Leipzig 1896.

[3] — Bemerkungen über Cyanophyceen und Bakterien. Arch. f. Protistenk., Bd. 1, **1902**.

[4] — Bemerkung zu der Mitteilung von F. Schaudinn über Spirochaeta pallida. Schaudinn: Erwiderung auf vorstehende Bemerkung. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 2.

Cantacuzène, Sur un spirochète thermophile des eaux de Dax. Compt. rend. soc. Biol., T. 68, **1910**.

[1] Certes, Note sur les parasites et les commensaux de l'huître. Bull. soc. zool. France, T. 7, **1882**.

[2] — Sur le Trypanosoma balbianii. Ebenda, T. 16, **1891**.

Chatton, E., Treponema drosophilae n. sp. Agglutination par le suc des cellules intestinales de l'hôte et cytolyse. Compt. rend. soc. Biol., T. 73, **1912**.

[1] Cohn, F., Untersuchungen über die Entwickelungsgeschichte der mikroskopischen Algen und Pilze. Nov. Act. Acad. Leopold.-Carol., Vol. 24, **1854**.

[2] — Untersuchungen über Bakterien. Beiträge zur Biolog. d. Pflanzen, Bd. 1, **1872—1875**.

[1] Dobell, C. C., Notes on some parasitic protists. Quart. journ. microsc. scienc., Vol. 52, **1908**.

[2] — On some parasitic Protozoa from Ceylan. Spolia Ceylanica, Vol. 7, **1910**.

[3] — On Cristispira veneris nov. spec., and the affinities and classification of spirochaets. Quart. journ. microsc. science, Vol. 56, **1911**.

[4] Dobell, C. C., Contributions to the cytology of the bacteria. Quart. journ. microsc. science, Vol. 56, **1911**.

[5] — Paraspirillum vejdowskii, n. g. n. sp., a new bacterial form. Arch. f. Protistenk., Bd. 24, **1911**.

[6] — On the systematic position of the Spirochaets. Proc. Roy. Soc., Vol. 85 B, **1912**.

[7] — Researches on the Spirochaets and related organisms. Arch. f. Parasitenk., Bd. 26, **1912**.

[1] Doflein, F., Probleme der Protistenkunde. II. Die Natur der Spirochäten. Jena **1911**.

[2] — Lehrbuch der Protozoenkunde. Jena **1912**.

[1] Duboscq, O., & Lebailly, Ch., Sur les spirochètes des poissons. Compt. rend. acad. scienc., T. 154, **1912**.

[2] — — Spirilla canis, n. g. n. sp., spirille de l'estomac du chien. Ebenda, T. 154, **1912**.

Dujardin, F., Histoire naturelle des Zoophytes. Paris **1841**.

[1] Ehrenberg, Ueber die Entwickelung und Lebensdauer der Infusionstiere; nebst ferneren Beiträgen zu einer Vergleichung ihrer organischen Systeme. Abh. Kgl. Akad. Wissensch., Berlin **1832**.

[2] — Dritter Beitrag zur Erkenntnis großer Organisation in der Richtung des kleinsten Raumes. Ebenda **1835**.

[3] — Die Infusionstierchen als vollkommene Organismen. Leipzig **1838**.

Engel, F., Ueber die Obermeierschen Recurrensspirochäten. Berl. klin. Wochenschrift, 1873, Nr. 35.

[1] Fantham, H. B., Spirochaeta (Trypanosoma) Balbianii (Certes), its movements, structure and affinities; and on the occurrence of Spirochaeta anodontae (Keysselitz) in the British mussel, Anodonta cygnea. Ann. a. Mag. Nat. Hist., Vol. 19, **1907**.

[2] — Spirochaeta (Trypanosoma) balbianii (Certes) and Spirochaeta anodontae (Keysselitz); their movement, structure and affinities. Quart. journ. microsc. science, Vol. 52, **1908**.

[3] — The Spirochaetes: a review of some border-line organisms between animals and plants. Science progress, Vol. 3, **1908**.

[4] — The spirochaetes found in the crystalline style of „Tapes aureus": a study in morphological variation. Parasitology, Vol. 2, **1910**.

[5] — Some researches on the life-cycle of Spirochaetes. Ann. trop. med. a. parasitol., Vol. 5, **1911**.

Fischer, A., Vorlesungen über Bakterien. II. Aufl. Jena **1903**.

Frese, Ueber die Vincentsche Angina. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 29.

Friedrichsen, Ueber Recurrens. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Vol. 13, **1909**.

Ganzer, H., Ueber Spirochäten im Munde. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1905**, Nr. 48.

Gins, H. A., Zur Technik und Verwendbarkeit des Burrischen Tuscheverfahrens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, **1909**.

Gleitsmann, Beitrag zur Entwickelungsgeschichte der Spirochäten (Borrelien). Centralbl. f. Bakt., Bd. 68, **1913**.

[1] Gonder, R., Studien über die Spirochäte aus dem Blute von Vesperugo Kuhlii Keys. u. Blas. (Natterer). Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 27, **1908**.

[2] — Spirochäten aus dem Darmtraktus von Pinna: Spirochaeta pinnae nov. spec. und Spirochaeta Hartmanni nov. spec. Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, **1908**.

[3] — Die Stellung der Spirochäten unter den Protisten, zugleich Beitrag zur Kenntnis der Spirochaeta pinnae. Ebenda, Bd. 49, **1909**.

[4] — Spirochätenstudien. Zoolog. Jahrb., Suppl. XV, Bd. 1. Festschr. f. Spengel, **1912**.

[1] Gross, J., Cristispira nov. gen. Ein Beitrag zur Spirochätenfrage. Mitt. zoolog. Stat. Neapel, Bd. 20, 1, **1910**.

[2] — Ueber freilebende Spironemaceen. Ebenda, Bd. 20, 2, **1911**.

[3] — Zur Nomenklatur der Spirochaeta pallida Schaud. u. Hoffm. Arch. f. Protistenk., **1911**.

[4] — Ueber Systematik, Struktur und Fortpflanzung der Spironemacea. Centralbl. f. Bakt., Bd. 65, **1912**.

[1] Hartmann, M., Das System der Protozoen. Arch. f. Protistenk., Bd. 10, **1907**.
[2] — Neuere Forschungen über pathogene Protozoen. (Diskussion: Fraenkel, Schuberg, Czaplewski, Zettnow.) Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, **1909**.

Henry, H., On the Haemoprotozoa of Britsh sea-fish. Journ. path. a. bact., Vol. 14, **1910**.

Hitz, Ueber das Vorkommen von Spirochäten in den oberen Verdauungs- und Luftwegen der Haussäugetiere. Inaug.-Diss. Stuttgart **1912**.

Hoffmann, Zur Stellung der Spirochäten im System. Centralbl. f. Bakt., Bd. 66, **1912**.

Hoffmann, E., Ueber die Benennung des Syphiliserregers nebst Bemerkungen über seine Stellung im System. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 33.

[1] Hölling, A., Spirillum giganteum und Spirochaete balbianii. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, **1907**.

[2] — Vergleichende Untersuchungen über Spirochäten und Spirillen. Arch. f. Protistenk., Bd. 23, **1911**.

Jaffé, J., Spirochaeta culicis nov. spec. Arch. f. Protistenk., Bd. 9, **1907**.
Jennings, E., The parasites recently found in syphilis. Brit. med. journ., **1912**.
Kannenberg, Bericht über die auf der propädeutischen Abteilung der Charité vom 14. Februar bis Ende Juli 1879 beobachteten Fälle von Febris recurrens. Charité-Annalen, Jahrg. 5, **1880**.

Karlinski, J., Zur Aetiologie des Recurrenstyphus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, **1902**.

Karwacki, L., Ueber die Morphologie der Spirochaeta obermeieri, kultiviert im Blutegel. Ebenda, Bd. 62, **1912**.

[1] Keysselitz, G., Beschreibung von Spirochaeta anodontae nov. spec. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 23, **1906**.

[2] — Ueber die undulierende Membran der Trypanosomen und Spirochäten. Arch. f. Protistenk., Bd. 10, **1907**.

Kirchner, O., Algen. F. Cohns Kryptogamenflora v. Schlesien, Bd. 2, 1. Breslau **1878**.

Koch, R., Untersuchungen über Bakterien. VI. Verfahren zur Untersuchung, zum Konservieren und Photographieren der Bakterien. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pflanzen, Bd. 2, **1877**.

Kruse, W., Allgemeine Mikrobiologie. Leipzig, Vogel, **1910**.
de Lagerheim, Notiz über phycochromhaltige Spirochäten. Ber. deutsch. bot. Ges., Bd. 10, **1892**.

Laveran, A., Sur une hémogrégarine, un trypanosome et un spirille, trouvés dans le sang d'un requin. Bull. soc. path. exot., T. 1, **1908**.

Laveran, A., & Mesnil, F., Sur la nature bactérienne du prétendu trypanosome des huîtres (T. balbianii Certes). Compt. rend. soc. Biol., Vol. 53, **1905**.

Léger, L., & Duboscq, O., Protistes parasites de l'instetin d'une larve de „Ptychoptera" et leur action sur le hôte. Bull. Ac. Roy. Belg. Sciences, **1909**.

Levaditi, C., & Rosembaum, A., Action des substances hémolytiques sur les protozoaires, les spirochètes et les vibrions. Bull. soc. path. exot., T. 1, **1908**, und Ann. Inst. Pasteur, T. 22, **1908**.

Leyden, E., & Jaffé, M., Ueber putride (fötide) Sputa nebst einigen Bemerkungen über Lungenbrand und putride Bronchitis. Deutsch Arch. klin. Med., Bd. 2, **1867**.

Loewenthal, W., Die Spirochäten. Biophysik. Centralbl., Bd. 1, **1905**.
Lühe, M., Die im Blute schmarotzenden Protozoen und ihre nächsten Verwandten. Menses Handb. d. Tropenkrankh., Bd. 3, Leipzig **1906**.

Lustrac, A. de, Trypanosoma balbianii Certes. Actes Soc. Linn. Bordeaux, 5. sér., T. 10, **1896**.

McDonagh, J. E. R., The life cycle of the organism of syphilis. Lancet, **1912**.
Mackie, P., Vincents Angina and the bacillus fusiformis. Lancet **1905**.
[1] Mackinnon, D. L., Observations on the division of spirochaetes. Parasitology, Vol. 2, **1909**.

[2] — Observations on the effect of varions chemical reagents on the morphology of spirochaetes. Ebenda, Vol. 2, **1909**.

[3] Mackinnon, D. L., New protist parasites from the intestine of Trichoptera. Ebenda, Vol. 3, **1910**.

Manteufel, Untersuchungen über spezifische Agglomeration und Komplementbindung bei Trypanosomen und Spirochäten. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 28, **1908**.

Marzinowski, E. M., Inoculation expérimentale de l'angine de Vincent au singe. Compt. rend. soc. Biol., T. 73, **1912**.

Migula, W., Das System der Bakterien. Bd. 1, Jena **1897**.

[1] Miller, W., Ueber einen Zahn-Spaltpilz, Leptothrix gigantea. Ber. Deutsch. Bot. Ges., Bd. 1, **1883**.

[2] -- Mikroorganismen der Mundhöhle. Leipzig **1892**.

Moolgavkar, S. R., On certain bodies found in syphilitic lesions demonstrated by the jelly method. Brit. med. journ., **1912**.

Nägler, K., Eine neue Spirochäte aus dem Süßwasser. Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, **1909**.

Neufeld, F., & v. Prowazek, S., Ueber Immunitätserscheinungen bei der Spirochätenseptikämie der Hühner und über die Frage der Zugehörigkeit der Spirochäten zu den Protozoen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 22, **1905**.

Neumann, R. O., Ueber das Verhalten der Spirochäten des Rückfallfiebers im Tierkörper und die experimentelle Uebertragung der Parasiten durch Zecken und Läuse. Münch. med. Wochenschr., **1909**.

[1] Noguchi, H., Cultural studies on mouth Spirochaetae (Treponema microdentium and macrodentium). Journ. exp. med., Vol. 15, **1912**.

[2] — Treponema mucosum (new species), a mucin-producing Spirochaeta from pyorrhoea alveolaris, grown in pure culture. Ebenda, Vol. 16, **1912**.

[3] — Pure cultivation of Spirochaeta phagedenis (new species), a spiral organism found in phagedenic lesion on human external genitalia. Ebenda, Vol. 16, **1912**.

Nuttall, G. H. F., Spirochaetosis in man and animals. Journ. roy. inst. publ. health, **1908**.

O'Farrell, W. R., & Balfour, A., Granule shedding in Treponema pallidum and associated Spirochaetae. Journ. roy. army med. corps, Vol. 17, **1911**.

[1] Patton, W. S., A critical review of our present knowledge of the haemoflagellates and allied forms. Parasitology, Vol. 2, **1909**.

[2] — Spirochaeta ctenocephali, sp. nov., parasitic in the alimentary tract of the indian dog flea, Ctenocephalus felis. Ann. trop. med. and parasitol., Vol. 6, **1912**.

Paul, E., Zur Kenntnis der fusiformen Bacillen und Zahnspirochäten. Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilk., Bd. 27, **1909**.

Perrin, W. S., Researches upon the life-history of Trypanosoma balbianii (Certes). Arch. f. Protistenk., Bd. 7, **1906**.

Perthes, Erfahrungen in der ärztlichen Praxis bei Chinesen. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 47.

Perty, M., Zur Kenntnis der kleinsten Lebensformen. Bern **1852**.

Porter, A., Some observations on living spirochaetes from lamellibranchs. Arch. zool. exp., 5. sér., T. 3, **1910**.

[1] v. Prowazek, S., Bemerkungen zur Spirochäten- und Vaccinefrage. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.

[2] — Einfluß hämolytischer Stoffe auf Spirochäten (Spironemacea). Ebenda, Bd. 66, **1912**.

[1] Regaud, C., Sur une curieuse localisation de spirilles parasites dans les canalisations glandulaires de la muqueuse gastrique normale, chez le chien et le chat. Compt. rend. soc. Biol., Vol. 66, **1909**.

[2] — Sur les spirilles parasites des glandes gastriques du chien et du chat. Ibid., T. 66, **1909**.

Reiche, Die Plaut-Vincentsche Angina (Diskussion: Plaut). Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 27.

Reichert, K., Beobachtung der Geißeln von Bakterien im ungefärbten Zustande mit Hilfe des Spiegelkondensors. Hyg. Rundschau, Bd. 17, **1907**.

REPACI, G., Contribution à la connaissance des „microbes spiralés de la bouche“. Culture, isolement et étude de quelques types. Ann. inst. Pasteur, T. 26, **1912**.

RODELLA, A., Ueber anaërobe Mundbakterien und ihre Bedeutung. Arch. f. Hyg., Bd. 53, **1905**.

ROSS, E. H., An intracellular parasite developing into spirochaetes, found by the jelly method of in vitro staining in syphilitic lesions and in the circulating blood during the secondary stages of the disease. Brit. med. journ., **1912**.

SALOMON, H., Ueber das Spirillum des Säugetiermagens und seine Beziehungen zu den Belegzellen. Inaug.-Diss. Jena **1896**.

SCHAUDINN, F., Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochaete. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 20, **1904**.

SCHELLACK, C., Studien zur Morphologie und Systematik der Spirochaeten aus Muscheln. Ebenda, Bd. 30, **1909**.

SCHILLING, Zur Frage der neuen Ross'schen Entwickelung des Syphiliserregers. **1913**.

SEIFFERT, Untersuchungen zur Aetiologie der Noma. Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 49.

SERGENT, EDM., & ÉT. Hémamibes des oiseaux et moustiques. „Générations alternantes“ de Schaudinn. Compt. rend. soc. Biol., T. 58, **1905**.

SIEBERT, W., Studien über Spirochäten und Trypanosomen. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 11, **1908**.

SPENGLER, C., Tierexperimenteller Nachweis, Züchtung und Färbung des Syphiliserregers. Korrespondenzblatt Schweizer Aerzte, **1911**.

SPITZ, B., Die Recurrensepidemie in Breslau im Jahre 1879. Diss. Breslau **1879**.

STIMSON, A. M., Notes on Stimsons spirochaete found in the kidney of a Yellow fever case. Transact. soc. trop. med. hyg., Vol. 3, **1909**.

[1] SWELLENGREBEL, N. N., Sur la cytologie comparée des spirochètes et des spirilles. Compt. rend. soc. Biol., T. 62, **1907**, und Ann. inst. Pasteur, T. 21, **1907**.

[2] — Erwiderung auf die Arbeit des Herrn Dr. Hölling: Spirillum giganteum und Spirochaeta balbianii. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.

[3] — Neuere Untersuchungen über die Cytologie der Spirillen und Spirochäten. Ebenda, Bd. 49, **1909**.

[4] — Trypanosomen, Spirochäten und Bakterien. Ebenda, Ref., Bd. 51, **1912**.

TEISSIER, P., & RICHET, C., Spirochètes ou spirilles de l'intestin. Conditions de leur présence. Leur rôle possible dans certains états de l'intestin. Bull. soc. méd. des hôp., **1911**.

THESING, C., Spirochaete, Spironema oder Spirillum? Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, **1906**.

THIROLOIX, J., & DURAND, Spirochétémie au cours d'une appendicite aiguë. Bull. soc. méd. des hôp., **1911**.

TODD, J. L., & WOLBACH, S. B., Parasitic protozoa from the Gambia. Journ. med. research, Vol. 26, **1912**.

VLÈS, F., Sur la structure et les affinités de Trypanosoma balbianii. Compt. rend. soc. Biol., T. 61, **1906**.

WARD, H. B., The spirochetes and their relationship to other organisms. Amer. natural., Vol. 42, **1908**.

WARMING, E., Om nogle ved Danmarks Kyster levende Bakterier. Vidensk. Meddel. f. d. naturhist. For. Kjöbenhavn, **1875**.

WOLF, M., Die Spirochäten der Carinaten. Inaug.-Diss. Stuttgart **1912**.

WOLFF, M., Spirochaete polyspira n. sp. Centralbl. f. Bakt., 2. Abt., Bd. 18, **1907**.

[1] WOODCOCK, The Haemoflagellates. Quart. journ. microsc. sc., T. 50, **1906**.

[2] — The Haemoflagellates and allied forms in: Ray Lankester, Treatise on Zoology, Vol. 1, **1909**.

WRIGHT, A. E., On a trypanosome-like organism found in association with some chronic pathological affections of the mouth. Lancet, **1904**.

[1] Zettnow, E., Romanowskis Färbung bei Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 30, **1899**.
[2] — Färbung und Teilung bei Spirochäten. Ebenda, Bd. 52, **1906**.
[3] — Ueber Geißelzöpfe, Spirochaete polyspira und Planosarcina Schaudinni. Ebenda, Bd. 58, **1908**.
[1] Zopf, W., Zur Morphologie der Spaltpflanzen. Leipzig **1882**.
[2] — Die Spaltpilze. Breslau **1884**.
[1] Zuelzer, M., Ueber Spirochaeta plicatilis und Spirulina. Zool. Anz., Bd. 35, **1910**.
[2] — Ueber Spirochaeta plicatilis Ehrbg. und deren Verwandtschaftsbeziehungen. Arch. f. Protistenk., Bd. 24, **1911**.

XIII.

Syphilisspirochäte.

(Spirochaeta pallida s. Treponema pallidum Schaudinn.)

Von

Prof. Dr. **G. Sobernheim,**
Berlin.

Mit 4 Tafeln und 4 Figuren im Text.

Am 3. März 1905 gelang es F. Schaudinn, im frischen Gewebssaft einer mit allen Vorsichtsmaßregeln exzidierten sekundären syphilitischen Papel sehr zarte, nur mit den besten optischen Hilfsmitteln gut erkennbare, lebhaft bewegliche Spirochäten zu entdecken. Er fand diese Spirochäten von den gröberen Formen, wie sie auf der Schleimhaut des Mundes und der Genitalien nicht selten vorkommen, spezifisch verschieden und vermochte sie namentlich auch bald von einer in ulzerösen Prozessen der Haut, syphilitischen wie nichtsyphilitischen, gelegentlich anzutreffenden Spirochätenart sicher zu trennen. Ihrer Zartheit wegen wurde die neue Art von Schaudinn „Spir. pallida" benannt. Später schlug Schaudinn für diesen Mikroorganismus den Namen „Treponema pallidum" vor, da er in der fehlenden undulierenden Membran, in gewissen geißelartigen Fortsätzen, sowie in einigen weiteren morphologischen Besonderheiten Merkmale erblickte, die dem Typus der echten Spirochäten fremd sein sollten. Der von Vuillemin vorgeschlagene Gattungsname „Spironema" war bereits von Klebs für einen Flagellaten vergeben und konnte daher nicht angenommen werden. Die Spir. pallida wurde alsdann von Schaudinn und E. Hoffmann auch in den tieferen Schichten syphilitischer Primäraffekte, in spezifisch erkrankten Leistendrüsen, sowie in dem durch Punktion gewonnenen Milzsaft einer frisch syphilitischen Person nachgewiesen, bei Kontrolluntersuchungen nichtsyphilitischen Materials hingegen stets vermißt. Diese Tatsachen und die weiteren regelmäßigen Spirochätenbefunde in syphilitischen Produkten, über die Schaudinn und Hoffmann in einer Reihe von Mitteilungen berichteten, in Verbindung mit der bald von allen Seiten erfolgenden Bestätigung ihrer Angaben, mußten natürlich zu dem Gedanken drängen, daß der lange gesuchte Erreger der Lues gefunden sei. Nach den Mitteilungen Metschnikoffs scheinen Gengou und Bordet schon früher die Spir. pallida in mikroskopischen Präparaten von einem harten Schanker und einer Schleimhautpapel des Rachens gesehen zu haben, konnten sie aber bei weiteren Unter-

suchungen nicht wieder auffinden und maßen infolgedessen dieser gelegentlichen Beobachtung keine Bedeutung bei.

Schaudinn und Hoffmann selbst sprachen sich anfänglich über die ätiologische Bedeutung der Spir. pallida mit großer Zurückhaltung aus. Daß man auch von anderer Seite nach den zahlreichen Enttäuschungen früherer Zeiten der neuen Entdeckung eine große Skepsis entgegenbrachte, war nur allzu erklärlich. Doch mußten sehr bald vor der erdrückenden Zahl bestätigender Beobachtungen alle Zweifel schwinden. Nicht nur, daß man der Spir. pallida bei den verschiedensten Produkten der erworbenen Syphilis, bei Sklerosen und sekundären Eruptionen, mit großer Regelmäßigkeit begegnete, gelang auch schon frühzeitig ihre Auffindung im Blute und in den inneren Organen hereditär-syphilitischer Föten (Buschke & Fischer), sowie namentlich bei der experimentell erzeugten Affensyphilis (Metschnikoff). Andererseits ergaben zahlreiche Kontrolluntersuchungen die Abwesenheit dieses Mikroorganismus bei allen nichtsyphilitischen Affektionen. Zwar schloß der Vorsitzende der Berl. med. Gesellschaft die denkwürdige Sitzung, in der Schaudinn und Hoffmann ihre wichtigen Beobachtungen bekannt gegeben hatten, mit den Worten, die Diskussion sei beendet, bis wieder ein anderer Syphiliserreger unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nehme, doch hatte man von anderer Seite die hohe Bedeutung der mitgeteilten Befunde sehr bald richtig gewürdigt. Namentlich waren es Metschnikoff, Kraus und C. Fraenkel, die auf Grund eigener Beobachtungen und anderweitiger bestätigender Erhebungen mit Entschiedenheit für die ätiologische Rolle der Spir. pallida bei der Syphilis eintraten. Wenn auf eine von der Redaktion der „Medizinischen Klinik“ ergangene Rundfrage eine Reihe von Autoritäten auf dem Gebiete der Dermatologie und Syphilis (Jadassohn, Bayet, Bettmann, v. Düring, Finger, Wolters) im Dezember 1905 noch Bedenken äußerten und die Spir. pallida nur bedingungsweise als den „wahrscheinlichen“ oder „nicht unwahrscheinlichen“ Erreger der Syphilis bezeichneten, so war dies in jener Zeit wohl verständlich. Heute dürften gegen die rückhaltlose Anerkennung der ätiologischen Bedeutung dieses Mikroorganismus Einwände nicht mehr zu erheben sein.

Daß die Spirochaeta pallida der Erreger der Syphilis ist, erscheint durch folgende Tatsachen erwiesen:

Die Spir. pallida ist ein wohlcharakterisierter, von allen übrigen bisher bekannten Spirochätenarten sicher unterscheidbarer Mikroorganismus, der lediglich in syphilitischen Krankheitsprodukten anzutreffen ist. Hier findet sich die Spir. pallida mit größter Regelmäßigkeit. Alle ursprünglich gegen diese Tatsache erhobenen Einwendungen, wie z. B., daß es sich in den gefärbten Präparaten um Kunstprodukte, um Bakterien, die in der Farblösung enthalten seien, usw. handle, haben sich längst als völlig unhaltbar erwiesen. Ebenso darf die anfänglich vielfach ausgespochene Vermutung, wir hätten es mit akzidentellen, nur in offenen ulzerösen Prozessen vorhandenen Parasiten zu tun, als widerlegt gelten. Es steht fest, daß die Spir. pallida ebenso regelmäßig in völlig intakten und geschlossenen syphilitischen Produkten vorkommt, und es ist vor allen Dingen wichtig, daß man sie hier, wie überhaupt in allen tieferen Teilen des Gewebes, ganz allein, ohne jede Vermischung mit

anderen Mikroorganismen, antrifft. Das Vorkommen der Spirochäten im Blute bei akquirierter Lues, sowie namentlich im Blute und in den inneren Organen bei hereditär-syphilitischen Kindern ist ein weiterer wichtiger Beweis für die ursächliche Beziehung der Parasiten zur Syphilis. Es kommt hinzu, daß die Verbreitung der Spir. pallida im infizierten Organismus nach allgemeiner Erfahrung den pathologisch-anatomischen Veränderungen entspricht. Nicht nur, daß die Spir. pallida gewöhnlich in allen frischen syphilitischen Krankheitsprodukten anzutreffen ist, die nach klinischer Beobachtung und nach den Ergebnissen des Tierexperimentes als infektiös betrachtet werden müssen, finden wir sie hier ganz besonders auch in einer den histologischen Läsionen durchaus entsprechenden Anordnung. Wie zahlreiche, an Schnittpräparaten ausgeführte Untersuchungen gelehrt haben, sind die bei der Syphilis im Vordergrund stehenden Bindegewebs- und Gefäßerkrankungen wesentlich der Sitz der Spirochäten. Damit wird natürlich der früher gelegentlich gehörte Einwand, das Vorkommen der Spir. pallida bei kongenitaler Syphilis sei lediglich eine kadaveröse Erscheinung, vollkommen hinfällig, wie ja auch die ganz frischen Untersuchungen eines derartigen Materials die Unhaltbarkeit jener Behauptung schon sehr bald erwiesen haben. Endlich verdient hervorgehoben zu werden, daß die Spir. pallida nicht nur bei primärer und sekundärer Syphilis, sondern auch bei den Spätformen und eigentlich gummösen Veränderungen der tertiären Syphilis nachgewiesen werden konnte.

Genau wie bei der Syphilis des Menschen ist bei der experimentell erzeugten Affensyphilis die Spir. pallida in den spezifischen Gewebsveränderungen vorhanden. Sie findet sich hier nur, wie es scheint, gewöhnlich in geringerer Zahl als beim Menschen. Auch in denjenigen Fällen, wo die Infektion nicht mit Menschenmaterial vorgenommen wird, sondern eine Uebertragung von Tier zu Tier erfolgt, ist die Spir. pallida regelmäßige Begleiterin der Affensyphilis und kann in irgendeiner der späteren Generationen ebensogut nachgewiesen werden, wie in der ersten Generation. Ebenso liegen die Verhältnisse bei der Kaninchensyphilis. Wo immer syphilitische Lokal- oder Allgemeinerscheinungen erzeugt werden, sind die charakteristischen Spirochäten, zum Teil in enormen Mengen, anzutreffen. Der Ursprung des Impfmaterials und der Infektionsmodus sind dabei belanglos.

Von entscheidender Bedeutung aber für die Beurteilung der ganzen Frage sind die mit der Spirochätenkultur gemachten Erfahrungen. Seitdem es in den letzten Jahren gelungen ist, die Spir. pallida außerhalb des Tierkörpers auf künstlichen Substraten zu züchten, die Kulturen durch beliebige Generationen weiter fortzuimpfen, bei empfänglichen Tieren (Affen und Kaninchen) durch eine Infektion mit Kulturen der Pallida die gleichen spezifischen Erscheinungen und Gewebsveränderungen der Syphilis hervorzurufen, wie nach direkter Verimpfung syphilitischer Produkte, und endlich aus solchen Fällen auch wieder eine Rückzüchtung der Spirochäten vorzunehmen, erscheinen gewiß alle Forderungen erfüllt, um die Spir. pallida, die „Syphilisspirochäte", als den Erreger der Lues anzuerkennen. Der Gedanke, man habe es möglicherweise nur mit einem spezifischen Nosoparasiten zu tun, der nicht die Ursache, sondern lediglich ein ständiger und charakteristischer

Begleiter der Syphilis sei, muß gegenüber diesen Feststellungen verstummen.

1. Morphologie.

a) Frisches Präparat.

Die Beobachtung der Spirochäten im lebenden Zustand kann in der Weise vorgenommen werden, daß man ein Tröpfchen der Gewebsflüssigkeit entweder als hängenden Tropfen untersucht oder auf einen Objektträger bringt, ein Deckglas auflegt und das Präparat mit Wachs oder Paraffin umzieht. Bei dieser letzteren Methode scheint nach Hoffmann die Beweglichkeit der Spirochäten deutlicher zu sein und länger erhalten zu bleiben, als bei der Anfertigung hängender Tropfen. Beer sah die Spir. pallida in derartigen Präparaten, die bei 20—27 ^{0} aufbewahrt wurden, noch nach drei Wochen lebend und beweglich. Aehnliches fand Schade bei Aufbewahrung in Kapillarröhrchen. Vielleicht spielt der Abschluß des Sauerstoffes dabei eine Rolle. Eitner beobachtete freilich unter gleichen Bedingungen Beweglichkeit nur 5—6 Stunden lang, Landsteiner & Mucha fanden sie nach 48 Stunden erloschen. Die Verdünnung des Untersuchungsmaterials mit physiologischer Kochsalzlösung oder Ascitesflüssigkeit ist zulässig (Schaudinn, Hoffmann, Beer).

Bei der gewöhnlichen Art der Untersuchung im ungefärbten Präparat stellt sich die Spir. pallida als äußerst zartes, schwach lichtbrechendes Gebilde dar. Es war daher von außerordentlicher Bedeutung, als man in der Dunkelfeld-Untersuchung eine Methode erkannte, die für die Betrachtung und Auffindung der lebenden Spirochäte eine wesentliche Erleichterung brachte. Landsteiner & Mucha, Hoffmann & Beer, Arning, Klein u. v. a. haben auf die Vorzüge des Verfahrens hingewiesen; für die Zwecke der Diagnostik ist es heute geradezu unentbehrlich geworden. Im Dunkelfeld erscheint die Spir. pallida silberhell und hebt sich von dem dunklen Untergrunde auf das schärfste ab.

Die Spir. pallida ist, bei schraubenförmiger Gestalt, ausgezeichnet durch steile, enge, korkzieherartige Windungen. Die Enden erscheinen zugespitzt. Charakteristischerweise zeigt die Spirochäte trotz ihrer Windungen in toto einen schnurgeraden Verlauf.

Die Länge der Spir. pallida beträgt 4—10—14 μ und ist demnach geringer als die der meisten übrigen Spirochätenarten. Der Dickendurchmesser ist unmeßbar dünn und beträgt nach Schaudinn bei den dicksten Exemplaren höchstens bis $^1/_4$ μ. Die Zahl der Windungen schwankt im allgemeinen von 6—14, doch kommen zuweilen auch längere Formen mit 20, 24, ja noch mehr Windungen vor. Messungen von Hoffmann & Halle an gefärbten Präparaten (Weidenreich-Giemsa) hatten folgendes Ergebnis: Windungslänge durchschnittlich 1—1,2 μ, Windungstiefe 1—1,5 μ, Dicke $^1/_4$ μ oder wenig mehr. Man findet oft in einem und demselben Präparat neben sehr kurzen äußerst lange Spirochäten. Die Windungen pflegen nach den Enden zu an Höhe abzunehmen, so daß die ganze Spirochäte hier etwas dünner erscheint. Sehr charakteristisch ist, daß die typische Spiralform nicht nur in der Bewegung, sondern auch in der Ruhe dauernd erhalten bleibt, ein Umstand, der ihr ein eigentümliches

„gedrechseltes“ Aussehen verleiht (Schaudinn). Die Spiralform, die bei Spir. pallida präformiert ist, wird nur bei Schädigungen aufgegeben. Abweichungen von diesem Grundtyp scheinen freilich beobachtet zu sein, derart, daß auch die lebende Spirochäte in der Bewegung flachere und unregelmäßige Formen annimmt (Krzysztalowicz & Siedlecki).

Die Bewegung, die in frischen Präparaten eine sehr lebhafte sein kann, ist die für die Vertreter der Spirochätenklasse charakteristische. Sie besteht in einer Rotation um die Längsachse, in einem Vor- und Rückwärtsgleiten, sowie in Beugebewegungen des ganzen Körpers. Eine eigentliche Ortsveränderung braucht dabei nicht immer stattzufinden, so daß, wie es R. Koch für Recurrensspirochäten beschrieben hat, die einzelnen Exemplare mitunter stundenlang an der nämlichen Stelle des Gesichtsfeldes beobachtet werden können. Schaudinn will gesehen haben, daß gelegentlich eine eigenartige Wellenbewegung über den ganzen Spirochätenleib dahinstreicht, und glaubte hierin die Andeutung einer undulierenden Membran erblicken zu dürfen. Nach Krzystalowicz & Siedlecki sollen auch hin und wieder Kontraktionsbewegungen zu beobachten sein. Im Dunkelfeld konnte Levaditi an der lebenden Spirochäte „Endgeißeln“ wahrnehmen, die aus 8—10 sehr feinen, engen und gleichmäßigen Windungen bestanden; Mühlens sah ähnliche Fortsätze.

Bei Zusatz von Glyzerin ziehen sich die Spirochäten unter Umständen zu einem kurzen, spindelförmigen, an Malariasporozoiten erinnernden Gebilde zusammen, nachdem zunächst die Windungen verloren gegangen sind und die Spirochäten sich geradegestreckt haben (Schaudinn & Hoffmann).

b) Tuschepräparat (nach Burri).

Das Burrische Verfahren kann auch zur Darstellung der Spir. pallida herangezogen werden. Nachdem zuerst Heller durch eine Demonstration die allgemeine Aufmerksamkeit auf diese bereits von Burri selbst hervorgehobene Tatsache gelenkt hatte, wurde durch Hecht & Wilenko, Frühwald, Scholtz, Gins u. v. a. die Brauchbarkeit des Tuschepräparates anerkannt. Die Herstellung der Ausstriche erfolgt in der auch sonst für die Anfertigung von Tuschepräparaten üblichen Weise. Man bringt auf den Objektträger einen Tropfen der Tusche, verteilt darin einen Tropfen Reizsaft oder andern Untersuchungsmaterials und streicht nun mit der Kante eines Deckglases oder Objektträgers die Tuscheaufschwemmung rasch in möglichst dünner Schicht aus. Das Präparat soll bei richtiger Ausführung in kurzer Zeit ($^1/_4$—$^1/_2$ Min.) trocken sein. Die Tusche vorher zu verdünnen wird verschiedentlich empfohlen, ist aber nicht unbedingt erforderlich; man erhält bei genügend dünnem Ausstrich auch mit der reinen Tusche schöne Präparate. Die Spirochäten heben sich auf dem schwärzlichen Untergrund als helle, weiße Elemente von der charakteristischen Spirochätenform fast ebenso deutlich ab wie bei der Lebenduntersuchung im Dunkelfeld.

An Stelle der Tusche wurde neuerdings von Nitsche die Anwendung kolloidaler Metalle für den gleichen Zweck empfohlen. Am besten soll sich das kolloidale Silberpräparat „Collargol“ eignen, das man in destilliertem Wasser in beliebiger Konzentration löst. Das

Untersuchungsmaterial wird mit Wasser auf dem Objektträger angerührt, ausgestrichen und angetrocknet, die Silberlösung alsdann über dem Ausstrich ausgebreitet und ebenfalls angetrocknet. Die Pallida tritt nach Nitsche bei dieser Methode schärfer und deutlicher hervor als im Tuschepräparat, erscheint aber dicker, der Untergrund homogener. Die Haltbarkeit der Präparate ist nur begrenzt.

c) Gefärbtes Präparat.

Mit den gewöhnlichen Farbstoffen ist die Spir. pallida ohne weiteres nicht darstellbar. Es bedarf, wie Schaudinn & Hoffmann schon in ihrer ersten Mitteilung hervorhoben, der Anwendung besonderer Färbemethoden. Hiermit ist es aber Hoffmann gelungen, selbst in älteren Ausstrichpräparaten, die seit 4 Jahren ungefärbt aufbewahrt worden waren, die Spirochäten noch zur Darstellung zu bringen. Auch in Ausstrichen formalinfixierter Organe läßt sich die Pallida außergewöhnlich gut darstellen (Zabel).

Schaudinn & Hoffmann haben anfänglich die folgende kräftige Modifikation des Giemsaverfahrens empfohlen:

Ausstrich des Materials in möglichst dünner Schicht. Das lufttrockene Präparat wird etwa 10 Min. in Alkoh. abs. fixiert. Färbung 16 bis 24 Stunden in einer frisch bereiteten Mischung von:

1. 12 Teilen Giemsa-Eosinlösung (2,5 ccm 1-proz. Eosinlösung auf 500 ccm Wasser),
2. 3 Teilen Azur I (Lösung 1:1000 Wasser),
3. 3 Teilen Azur II (Lösung 0,8:1000 Wasser).

Hierauf Abspülen in Wasser, Trocknen, Zedernöl.

Noch zweckmäßiger ist die Anwendung der später von Schaudinn & Hoffmann vorgeschlagenen fertigen und haltbaren Giemsalösung*). Die genaue Vorschrift des Färbeverfahrens lautet:

1. Härtung des lufttrocknen, sehr dünnen Ausstrichs in Alkoh. abs. (15 bis 20 Min.), Abtupfen mit Fließpapier.
2. Verdünnung der Farblösung mit Aq. dest. in weitem graduierten Meßgefäß unter Umschütteln (1 Tropfen auf etwa 1 ccm Wasser). Am besten wird die Farblösung aus gut mit Alkoh. abs. gespülter Tropfflasche dem Wasser zugefügt. Das Wasser wird vorteilhaft vor der Mischung mit der Farblösung mit etwas Kaliumkarbonat (1—10 Tropfen einer 1-promill. Lösung) versetzt.
3. Uebergießen des Präparates ohne jeden Verzug mit der frisch verdünnten Lösung. Färbedauer am besten 1 Stunde.
4. Abwaschen im scharfen Wasserstrahl.
5. Abtupfen mit Fließpapier, Trocknen.

Schaudinn fixierte später die frischen Ausstrichpräparate mit Osmiumdämpfen, um die Spirochätenform möglichst unverändert zu erhalten. Die Windungen und Enden der Spir. pall. sollen bei dieser Fixierung deutlicher hervortreten. Die Osmierung darf nur einen Augenblick vorgenommen werden, da sonst die Färbbarkeit leidet.

---

*) Zusammensetzung der haltbaren Giemsalösung:

Azur II — Eosin 3 g
Azur II 0,8 g

werden im Exsikkator über Schwefelsäure gut getrocknet, aufs feinste gepulvert und durch ein feinmaschiges seidenes Sieb gerieben; alsdann in Glyzerin (Merck, chemisch rein) 250 g bei 60° unter Schütteln gelöst. Hierauf Methylalkohol (Kahlbaum I) 250 g hinzugefügt, der vorher auf 60° erwärmt wurde. Gut schütteln, 24 Stunden bei Zimmertemperatur. Filtrieren.

Hoffmann empfiehlt die Objektträger schon vor dem Ausstreichen des Materials nach Weidenreich *) mit Osmiumdämpfen zu präparieren. Selbst in dickeren Ausstrichen wird hierbei die Entstehung störender Niederschläge vermieden.

Man kann auch ganz auf eine Fixierung verzichten (Mühlens).

Die Färbedauer etwas länger auszudehnen, etwa 4—6 Stunden, ist oft vorteilhaft (Sobernheim & Tomasczewski).

Niederschläge, die bei der Giemsafärbung entstehen, sind nach Neumann durch 90-proz. Alkohol (wenige Sekunden) und kurze Nachfärbung mit Giemsalösung (ohne Alkalizusatz) zu beseitigen. Auch Lipschütz gibt an, daß absoluter Alkohol nach $^1/_2$—1 Minute die Spirochäte in Giemsapräparaten anscheinend noch gut gefärbt läßt, während Essigsäure ($^1/_4$-proz.) sie nach 10 Sekunden völlig entfärbt.

Färbung nach Marino. Die dünnen Ausstrichpräparate werden ohne jede Fixierung mit dem für Protozoenfärbung **) angegebenen „Marinoblau" behandelt. Die Lösung besteht aus Azurblau 0,04 g, Methylalkohol 20 ccm. Färben der Präparate, etwa 10 Minuten, und ohne Waschen oder Abspülen Nachfärben mit wäßriger Eosinlösung (1:20000), etwa 1—2 Minuten.

Nicolas, Favre & André erhielten gute Resultate mit einem frisch bereiteten Gemisch von:

Azur II. Lös.	(1:1000)	5 ccm
Eosinlös.	(1:1000)	10 „
Wasser		40 „

Färbung 18—24 Stunden, hierauf Abwaschen und 1—2 Min. in eine 5-proz. Tanninlösung. Abwaschen, Trocknen.

Zabolotny beizt die fixierten Ausstrichpräparate mit 5-proz. Karbolsäurelösung und färbt eine Viertelstunde mit frisch bereiteter Mischung von 1-proz. Azur- und 0,2-proz. Eosinlösung unter Erwärmen.

Goldhorn erhitzt eine Lösung von Methylenblau 2 g, Lithiumkarbonat 2 g, Wasser 200 ccm. Hierauf wird durch Watte filtriert und eine Hälfte der Lösung mit 5-proz. Essigsäure bis zu deutlich saurer Reaktion versetzt. Mischen beider Hälften und Zusatz von $^1/_2$-Proz. Eosinlösung, bis die filtrierte Farblösung blaßblau und leicht fluoreszierend erscheint. Der entstehende Niederschlag wird am nächsten Tage abfiltriert, getrocknet und zu ca. 1 Proz. in Methylalkohol gelöst. Die nicht fixierten Ausstrichpräparate werden hiermit in wenigen Sekunden gefärbt.

Nach Dudgeon werden die Deckglaspräparate mit ein paar Tropfen einer 1-proz. Lösung von Leishmanschem Pulver in Alkohol abs. bedeckt; hierdurch Fixierung und Färbung des Präparats in 30 Min. Hierauf läßt man die doppelte Menge von Aq. dest. auf die Leishmansche Lösung tropfen und noch weiter 5 Min. färben. Abspülen mit Aq. dest., eine Minute lang, Trocknen.

Neisser hat mit Erfolg eine von de Jonge (Batavia) für Malariaparasiten angewandte Färbung benutzt, die eine Kombination von Leishman- und Giemsafärbung darstellt. Die Vorschrift ist: Objektträgerausstrich; mit Pipette werden 15 Tropfen einer Farblösung von Azur II 0,16, Eosin 0,1, Aethylalkohol ad 100, aufgebracht und sogleich hinterher 30 Tropfen Aq. dest. Sorgfältiges Mischen, Färbung 1 Stunde, Abspülen im Wasserstrahl.

Berger empfiehlt für Schnellfärbung der Spirochäten eine Kombination von Azurlösungen mit verschiedenartigen gesättigten Farblösungen. Am besten folgende Methode: Behandlung der in Alkohol fixierten Präparate mit Azur-II-Lösung (Giemsa) 1 Min.; Abspülen, Trocknen, kurzes Durchziehen durch die Flamme. Färbung (3—5 Min.) mit einer Mischung von 4 ccm konz. alkohol. Gentianaviolett- oder Dahlialösung und 20 ccm Aq. dest., Abspülen, Trocknen.

Schnellfärbung nach Preis. Im Reagenzglase werden zu 10 ccm Aq. dest. 25 Tropfen Giemsalösung hinzugefügt und nach Mischung sogleich auf das kurz in der Flamme fixierte Objektträgerpräparat gegossen. Erhitzen über der

*) Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 8, S. 384. Die Vorschrift lautet: 5 ccm einer 1-proz. Ueberosmiumsäurelös. (Osmiumtetroxyd) werden in flacher Schale mit 15 Tr. Eisessig vermischt. Die Objektträger werden für 2—3 Minuten auf die Schale gelegt, das Ganze mit einer nicht zu hohen Glasglocke bedeckt. Auf die den Osmiumdämpfen zugekehrte Seite des Objektträgers bringt man dann einen Tropfen des Gewebssaftes, läßt die O.-Dämpfe noch weiter etwa 30 Sekunden einwirken und streicht das Material nun gut aus.

**) Ann. Pasteur, 1904.

Flamme bis zur Dampfbildung, Abgießen, 3—4mal Wiederholen, Abspülen in Wasser, Trocknen.

Giemsa verfährt ganz ähnlich, nimmt nur 10 Tropfen Giemsalösung auf 10 ccm Wasser (sicher säurefreies), stellt nach jedesmaliger Färbung $^1/_4$ Min. beiseite und färbt im ganzen 4mal. Eine andere Schnellfärbungsmethode (Acetonmethode), von Giemsa angegeben, wird nach Mühlens am besten folgendermaßen ausgeführt:

1. Lufttrocknen der nicht zu dicken Ausstriche. Auslaugen einige Minuten in Aq. dest. Vorsichtig lufttrocknen.

2. In Petrischale oder Färbewännchen einlegen, Schichtseite oben. Aufgießen von Giemsalösung-Acetongemisch āā, bis Objektträger vollkommen gut bedeckt ist (ca. 15—20 Tropfen). Einwirkenlassen 1—2 Minuten.

3. Hinzugießen von 15 ccm schwach alkalisierten Wassers (1—2 Tropfen 1-proz. Natronlauge zu 50 ccm Wasser). Gut mischen. 8—10 Min. einwirken lassen. Wasserspülung usw.

Schereschewsky fixiert mit Osmiumdämpfen und färbt in der Weise, daß die Präparate mit einer im Reagenzglase zum Sieden erhitzten Lösung von 10 Tropfen Giemsafarbe in 10 ccm 0,5-proz. Glyzerinlösung sofort übergossen werden. In der Farblösung darf eine Fällung nicht eintreten. Abschütten nach 2—3 Minuten und 2—3malige Wiederholung.

Manahan benutzt die Wrightsche Blutfärbemischung; die Deckglaspräparate werden 1 Minute damit behandelt, dann tropfenweise Wasser hinzugefügt. Abspülen nach 5 Minuten.

Kalb verwendet als Farbstoff ein Eosin-Triacid, und zwar in der Zusammensetzung: Eosin B. A. 0,5, 70-proz. Alkohol 50,0, Triacid (Methylgrün, Säurefuchsin, Orange) 30,0. Der lufttrockne Ausstrich — am besten leicht blutiges Reizserum — wird ohne weitere Fixierung mit einigen Tropfen der Farblösung beschickt, das Präparat dann 1—2mal bis zum Aufsteigen von Dämpfen erhitzt. Uebergießen mit Wasser, dann mit verdünnter Essigsäure (1:10), 2—3mal vorsichtig vom Rande her. Zur Klärung kann Differenzierung mit 20-proz. wässeriger Tanninlösung folgen. Trocknen zwischen Fließpapier. Die Spirochäten erscheinen weiß auf rötlichen Untergrunde.

Mittels klassischer Romanowskyfärbung (mindestens 14 Stunden) wollen Babes & Panea gute Resultate erzielt haben.

Bandi & Simonelli empfehlen besonders die May-Grünwaldsche Methode.

Nach Reitmann werden die lufttrocknen und 10 Min. in reichlichen Mengen von Alkoh. abs. fixierten Ausstrichpräparate durch Aq. dest. auf 5 Min. in eine 2-proz. Lösung von Phosphorwolframsäure übergeführt. Gründliches Abspülen mit Aq. dest. und 70-proz. Alkohol. Färben mit unverdünntem Karbolfuchsin unter Erwärmen, Abspülen mit Leitungswasser, kurzes Schwenken in einer Schale mit 70-proz. Alkohol, Abwaschen in Wasser, Trocknen. Intensive Rotfärbung der Spirochäten.

Oppenheim & Sachs behandeln die lufttrocknen dünnen Ausstriche ohne vorherige Fixierung mit alkoholischer Karbolgentianaviolettlösung (5-proz. wäßrige Karbolsäurelösung 100 ccm, konz. alkohol. Gentianaviolettlösung 10 ccm). Erwärmen über der Flamme bis zur Dampfentwickelung, vorsichtiges Abspülen mit Wasser, Trocknen. Spirochäten deutlich blau gefärbt.

Daß eine Färbung mit Karbolfuchsin, mit polychromem Methylenblau, Plehnscher Lösung (für Malariaplasmodien), konz. wäßriger Gentianaviolettlösung usw. unter Umständen gelingt, wird von Oppenheim & Sachs hervorgehoben.

Ploeger taucht die lufttrocknen Objektträgerausstriche ohne vorhergehende Fixierung für 1 Minute in Karbolgentianaviolettlösung nach Czaplewsky (10-proz. konz. alkohol. Gentianaviolettlösung gelöst in $2^1/_2$-proz. Karbollösung) und spült gut mit Wasser ab. Die Spirochäten erscheinen blaßlila gefärbt.

Nach Proca & Vasilescu werden die in Alkoh. abs. fixierten Präparate 10 Min. gebeizt mit einer Mischung von:

Acid. carbol. 50,
Tannin 40,
Wasser 100,
Bas. Fuchsin 2,5 (gelöst in 100 ccm Alkoh. abs.).

Hierauf Abspülen mit Wasser, Färbung 5—10 Minuten mit Karbolgentianaviolett.

Herxheimer benutzt eine heiß gesättigte Gentianaviolettlösung (10 ccm Gentianaviolett auf 100 ccm Aq. dest.), die man innerhalb 2 Stunden abkühlen

läßt und filtriert. Färbung der in Alkohol fixierten Präparate 15 Minuten in der Kälte, Abspülen mit Wasser. Kürzere Färbung unter Erwärmen nicht zweckmäßig.

Nach Herxheimer & Hübner läßt sich die Spir. pall. mit filtrierter wäßriger Lösung von Nilblau B. R. oder Capriblau, je 1:1000, in etwa 16—24 Stunden gut färben. Mit Nilblau erscheinen die Spirochäten dunkelblau und scharf gefärbt, mit Capriblau von mehr grauer Farbe.

Färbung nach Davidsohn. Kresylviolett („R. extra" der Mühlheimer Farbenfabrik) wird, etwa eine Messerspitze, in 100 ccm Aq. dest. kalt gelöst. Ein Ueberschuß des Farbstoffes soll am Boden ungelöst zurückbleiben. Deckglasausstrich, Fixierung. Behandlung der Präparate $^1/_2$—1—40 Stunden (kein Unterschied im Erfolg) mit der frisch filtrierten Lösung. Man läßt die Farbflüssigkeit einfach ablaufen oder spült mit Aq. dest. ab.

Nach Weitlaner ist die Spir. pall. mit Löfflers Methylenblau färbbar.

MacLennan färbt mit einer Lösung von 1 Teil gesättigter Aceton-Gentianaviolettlösung auf 3 Teile Wasser.

Fusco beizt zunächst mit 5-proz. wäßriger Chromsäurelösung und färbt mit Gentianaviolett oder Methylenblau.

Klausner fixiert in 1-proz. Osmiumsäurelösung (1—2 Min) und färbt mit Anilinwasser-Gentianaviolett (2:1) 20—30 Sekunden unter Erhitzen über der Flamme.

Nach Ehrlich & Lenartowicz lassen sich verschiedene Farbstoffe mit Karbolzusatz (1—5 Proz.) verwenden. Karbolfuchsin (Ziehl) färbt in $1^1/_2$—2 Minuten, Karboldahlia in 5—10 Minuten, Karbolthionin in 25—30 Minuten.

Ballenger färbt mit 5—6-proz. wäßriger Dahlialösung.

MacNeal benutzt eine Lösung von Methylenviolett 0,25, Methylenblau 0,1, Eosin 0,2, Methylalkohol 100. Färbung ca. 1 Minute, Abspülen (2 Minuten) in Natriumkarbonat 1:20000, hierauf in Wasser. Untersuchung in Wasser.

Shmamine empfiehlt folgende Methode (Verbesserung eines älteren Verfahrens):

1. Fixieren des Ausstrichs auf dem Deckgläschen in der Flamme oder besser mit Methylalkohol.
2. Auftropfen von 4—5 Tropfen einer ca. 10-proz. Natriumkarbonatlösung.
3. Sofort Aufgießen einer Kristallviolettlösung (1:4 verdünnt).
4. 10 Minuten stehen lassen.
5. Kurzes Abwaschen mit ca. 50° warmem Wasser; Trocknen mit Fließpapier; Kanadabalsam.

Statt Kristallviolett kann auch Fuchsinlösung benutzt werden (Fuchsin 15 g, 96-proz. Alkohol 150 ccm; davon wäßrige Lösung 1:20), man tropft dann aber vorher Kalilauge (ca. 4-proz. Lösung) auf. Das Verfahren dient speziell auch zur Färbung von Kulturspirochäten; für ältere Generationen erfolgt die Fixierung der Ausstriche besser in 1-proz. salzsaurem Alkohol (eine Minute), der dann abgewaschen wird.

Lenartowicz & Potrozobowski fixieren zunächst die Objektträger 5 Sek.), hierauf nochmals die Ausstriche (10—20 Sek.) über $^1/_2$—2-proz. Osmiumsäurelösung und färben mit Ziehlscher Lösung, $^1/_4$—1 Minute. Abspülen und event. Nachfärbung mit konzentrierter alkoholischer Methylenblau- oder 10-proz. Karbolmethylenblaulösung. Die Spirochäten erscheinen weiß auf dem gefärbten Untergrund.

Löfflers Verfahren. Die mit Alkohol-Aether gut fixierten Präparate werden mit 3 Tropfen einer Arsenlösung (Natr. arsenicos., 0,5-proz. Lösung) und 1 Tropfen einer Lösung (0,5 Proz.) von „Malachitgrünkristall-Chlorzink-Doppelsalz", Höchst, beschickt und bis zur Dampfbildung erwärmt. Färbung 1 Minute. Abspülen mit kräftigem Wasserstrahl. Hierauf Aufgießen einer vorher zum Sieden erhitzten Lösung von 5—10 Tropfen Giemsafarbe in 5 ccm 0,5-proz. Glyzerin. Nach 1—5 Minuten abgießen; Wasserspülung.

Ghoreyeb gibt folgendes Verfahren an:

1. Einwirkung von 1-proz. Osmiumsäure, 30 Sekunden.
2. Fließendes Wasser.
3. Liq. Plumbi subacet., 1:100 mit Wasser verdünnt, frisch bereitet, 10 Sekunden.
4. Abspülen. 10 Sekunden 10-proz. Natriumsulfid.
5. Abspülen. Dreimalige Wiederholung, zum Schluß nochmals Osmiumsäure, 30 Sekunden; Abwaschen, Trocknen.

Die Spirochäten werden hierbei geschwärzt.

Als Methode der Vitalfärbung gibt Mandelbaum an: Reizserum etc. wird in Form eines hängenden Tropfens auf das Deckglas gebracht und mit etwas Löfflerschem Methylenblau, unter Zusatz von 1 Oese $^1/_{10}$ Normalnatronlauge, vermischt. Am Rande des Tropfens sind die Spirochäten als feine, zarte, blaßblaue Elemente erkennbar.

Nach Meirowsky wird aus Methylviolett (Grübler) mittels einiger Tropfen Kochsalzlösung ein Farbstoffbrei hergestellt, den man in die ulzerierte syphilitische Affektion (Primäraffekt oder Kondylom) kräftig einreibt. Das nach einigen Minuten entnommene Reizserum zeigt die Spir. pallida deutlich hellviolett gefärbt; die Spir. refringens färbt sich intensiv blauviolett. Auch Kristallviolett kann benutzt werden, wobei es genügt, einen Kristall direkt in die ulzerierte Papel etc. einzureiben. Dabei löst das Serum den Farbstoff. Ebenso kann man das Reizserum auf dem Objektträger mit einigen Körnchen Kristallviolett verreiben. Methylviolett gibt die intensivste Färbung; Meirowsky konnte die Spirochäten 12 Tage lebend in gefärbtem Zustande erhalten. Durch L. Zweig ist die Zuverlässigkeit der Methode bestätigt worden.

Nach den für die Färbung von Bakteriengeißeln benutzten Methoden läßt sich die Spir. pallida gleichfalls zur Darstellung bringen. Behandlung mit Löfflerscher Beize und Ziehlscher Lösung gibt intensive Färbung (Schaudinn & Hoffmann). Nach Mühlens empfiehlt sich bei dicken Ausstrichen vorheriges Auslaugen mit Aq. dest.

Borrel & Burnet geben folgendes Verfahren an zur Erzielung dünner Ausstriche und kräftiger Spirochätenfärbung. Ein möglichst kleines Gewebsstückchen (Sklerose, Plaque usw.) wird exzidiert, leicht mit der Skalpellspitze gekratzt, dann hintereinander auf mehrere Deckgläser übertragen, die vorher mit je einem Tropfen Aq. dest. beschickt waren. Die gelockerten Gewebsteilchen verbreiten sich durch Diffusion rasch in dem Wassertropfen. Namentlich auf den letzten Präparaten gleichmäßig dünne Ausbreitung gesichert. Behandlung mit Löfflerscher Beize, Färbung mit Ziehlscher Lösung.

Auch die Methoden der Versilberung nach van Ermengem, Zettnow u. a. sind anwendbar.

Stern bringt die lufttrocknen Objektträgerausstriche zunächst einige Stunden in den Brutschrank (37°). Hierauf Behandlung mit 10-proz. Lösung von Argent. nitricum bei diffusem Tageslicht — nicht bei direktem Sonnenlicht — mehrere Stunden. Sobald die Präparate bräunlich und metallisch glänzend erscheinen, wird mit Wasser abgespült. Die Spirochäten zeigen tiefschwarze Farbe, wie in Schnitten bei der Levaditi-Methode. Flexner fand die Methode brauchbar.

Nach Gastou-Commandon wird das Sekret mit 50-proz. Albuminlösung verdünnt. Nach Fixierung der Präparate in der Flamme erfolgt Silberimprägnierung (10-proz. Arg.-nitr.-Lösung) bei Tageslicht (1 Tag) oder Sonnenlicht (5 Minuten), event. Nachbehandlung mit 5-proz. Pyrogalluslösung. Die Präparate sollen dunkelbraun erscheinen.

Aehnlich verfährt Chitrowo, nur fixiert er mit Osmium und benutzt eine gesättigte alkoholische (95-proz.) Silberlösung. Belichtung 4—6 Stunden.

Ravaut & Ponselle benutzen ein Silberalbuminat, Largin (Lilienfeld), das in 2-proz. Lösung (Aq. dest.) zur Anwendung gelangt. Frische Lösung, Aufbewahrung in gelber Flasche. Die Fixierung der Ausstriche kann durch Osmiumdämpfe, durch eine Mischung von Osmiumsäure und Kaliumbichromat oder Chromsäure, und selbst einfach durch Methylalkohol erfolgen. Einlegen der Präparate in Larginlösung und Aufbewahrung im Wärmeschrank bei 55°, 2 Stunden lang; gut schließendes Gefäß zum Schutz gegen Verdunstung der Flüssigkeit ist wichtig. Ohne Abspülen Uebertragung in 5-proz. Pyrogalluslösung für wenige Minuten; mehrere Schälchen empfehlenswert. Waschen mit Aq. dest., nochmals Larginbehandlung ($^1/_2$ Stunde bei 55°) und Reduktion mit Pyrogallol.

Die Präparate halten sich am besten am Tageslicht.

Sdrawomuslow empfiehlt die mit Osmiumdämpfen und Essigsäure fixierten Präparate für 24 Stunden in 15-proz. Lösung von Argent. nitr. bei 37° einzulegen, abzuwaschen und hierauf einige Minuten mit 5-proz. Pyrogalluslösung zu behandeln. Das Verfahren wird 2mal wiederholt und gibt intensive Färbung.

Der Gramschen Färbung gegenüber verhält sich die Spir. pall. negativ (Mulzer, Weeney, Lipschütz, Mühlens).

Von allen diesen zahlreichen bisher geprüften und empfohlenen Färbemethoden dürfte kaum eine einzige Besseres leisten als die schon von Schaudinn & Hoffmann bevorzugte Giemsafärbung. Gerade in

Giemsapräparaten, am besten mit Hilfe der fertigen haltbaren Lösung hergestellt, lassen sich die besonderen Merkmale der Spir. pall. ausgezeichnet erkennen. Bei den übrigen Methoden ist der Erfolg zum Teil unsicherer, oder aber man erhält Präparate, in denen die Spir. pall. zwar sehr kräftig tingiert erscheint, damit aber ihre charakteristischen und zarten Formen und namentlich die Unterschiede gegenüber ähnlichen Spirochäten vermissen läßt. Zum genaueren Studium der Spir. pall. im gefärbten Präparat erscheint daher wesentlich die Giemsafärbung geeignet. Die folgenden Beschreibungen beziehen sich lediglich auf derartige Präparate.

Im gefärbten Zustand zeigt die Spir. pall. ein außerordentlich charakteristisches Aussehen, das freilich in der Regel von dem im lebenden Zustande zu beobachtenden Bilde etwas abweicht. Nur bei rascher Fixierung, am besten unter Anwendung der Osmiummethode, pflegen die Formen der Spir. pall. gut erhalten zu bleiben, so daß man in solchen Fällen auch im gefärbten Präparat die gestreckten Elemente mit den steilen, nach den Enden zu niedriger werdenden regelmäßigen Windungen beobachten kann. Meist aber ist das Aussehen ein etwas anderes. Die ganze Spirale erscheint in gefärbten Präparaten gleichsam aufgelockert, die Windungen etwas größer und flacher, namentlich in den mittleren Teilen des Spirochätenkörpers; auch weicht die Spirochäte gewöhnlich im ganzen von der gestreckten Form ab und weist Windungen und Krümmungen ihrer Längsachse auf. Offenbar sind diese Formveränderungen auf die mit der Antrocknung und Fixierung verbundenen Schädigungen des Protoplasmas zurückzuführen.

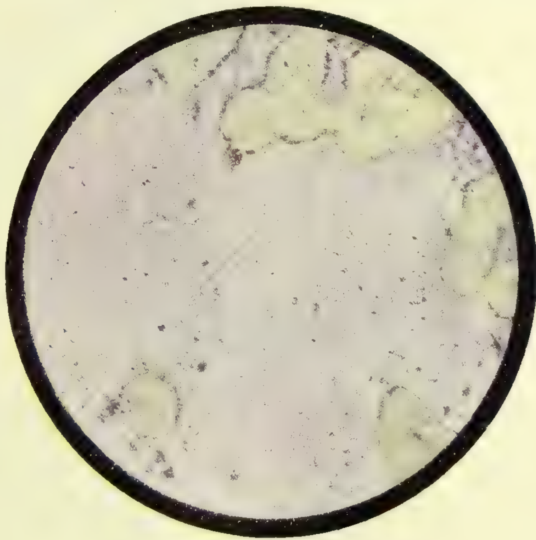


Fig. 1. Spir. pall. Nässende Papel, Ausstrichpräparat, Alkoholfixierung, Giemsafärbung. Vergr. 1000-fach. Die Spirochäten zeigen die für gefärbte Präparate charakteristische Form.

In gut gelungenen Präparaten zeigt die Spir. pall. eine zwar zarte, aber deutliche Rotfärbung, die namentlich dann besonders klar hervortritt, wenn die Spirochäte über ein rotes Blutkörperchen hinwegläuft. Ueberhaupt scheinen die Spirochäten eine gewisse Affinität zu den roten Blutkörperchen zu besitzen, da man sie sehr häufig in der Nähe dieser letzteren antrifft. Sie pflegen sich dicht an die Blutkörperchen anzulegen, sie zu kreuzen oder auch gelegentlich kranzartig zu umrahmen.

Die Spirochäten lagern sich an manchen Stellen haufenweise zusammen, so daß zopfartig verflochtene Gebilde oder auch dichte

Knäuel von Spirochäten zu beobachten sind (LEVADITI, NICOLAS, FAVRE & ANDRÉ, MULZER, SOBERNHEIM & TOMASCZEWSKI, BANDI & SIMONELLI, DOUTRELEPONT u. a.). HERXHEIMER & OPIFICIUS beschreiben rosettenartige Gruppierung, derart, daß größere Mengen von Spirochäten mit dem einen Ende aneinanderhaften.

Nicht selten stößt man im gefärbten Präparat auch auf atypische Formen. Abgesehen von ungewöhnlich zarten Spirochäten, sowie sehr kurzen Spiralen mit verhältnismäßig lockeren Windungen sieht man zuweilen Exemplare der Spir. pall., die schleifenförmig gewunden und verschlungen sind. Häufig ist gerade das Ende der Spirochäte zu Schleifenform aufgewickelt, so daß hier bei flüchtiger Betrachtung ein endständiger, kugelförmiger Körper vorgetäuscht werden kann.

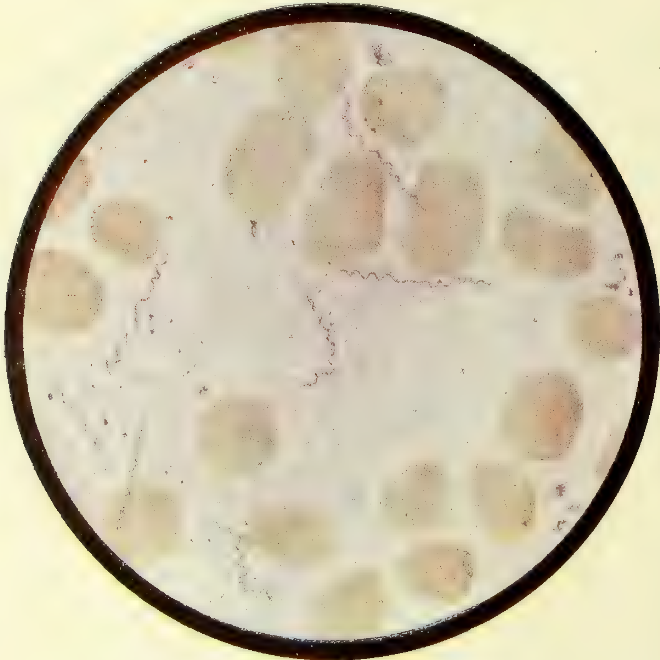


Fig. 2. Spir. pallida. Mundplaque, Ausstrichpräp., Alkoholfixierung, Giemsafärbung. Vergr. etwa 1600-fach. Spirochäten von typischer Form, wie Fig. 1, nur bei stärkerer Vergrößerung.

Involutionsformen in Gestalt von kurzen, deformierten Fragmenten, gekörnten spirochätenähnlichen Gebilden, gequollenen, aufgeknäuelten und verklumpten Spirochäten sind von WECHSELMANN & LOEWENTHAL, KRAUS & PRANTSCHOFF, DOUTRELEPONT & GROUVEN, HOFFMANN & BEER u. a. beschrieben worden. SÉZARY beschreibt Ringformen, SELENEW Ring- und Sternformen. Die Y-Formen, die von vielen Seiten gesehen und erwähnt worden sind, sind oft zweifellos durch Aneinanderlagerung zweier Spirochäten zu erklären. In anderen Fällen gewinnt es freilich fast den Anschein, als seien diese Gebilde durch Längsteilung entstanden; man sieht alsdann eine Spirochäte von verhältnismäßig starkem Dickendurchmesser sich an einer bestimmten Stelle in zwei feinere Spiralen teilen. Etwas ähnliches hat HOFF-

MANN auch in Schnittpräparaten beobachtet. Indessen kann auch hier die Möglichkeit nicht ganz von der Hand gewiesen werden, daß zwei miteinander dicht verschlungene, nach der Färbung nicht mehr getrennt erkennbare Exemplare die Erscheinung der Längsteilung vortäuschen. Das gleiche gilt von Bildern, bei denen man das eine oder auch beide Enden einer scheinbar isolierten Spirochäte einfach sieht, während der übrige oder auch nur mittlere Teil des Spirochätenleibes doppelte Spiralwindungen erkennen läßt.

Als „Geißelfäden" hat zuerst SCHAUDINN außerordentlich feine Fortsätze der Spir. pall. beschrieben, die bei Behandlung der Präparate nach der LÖFFLERschen Geißelfärbungsmethode an beiden Enden sichtbar werden. Auch durch MULZER, HERXHEIMER & LÖSER, GOLDHORN, FOREST u. a. konnten diese Angaben bestätigt werden.

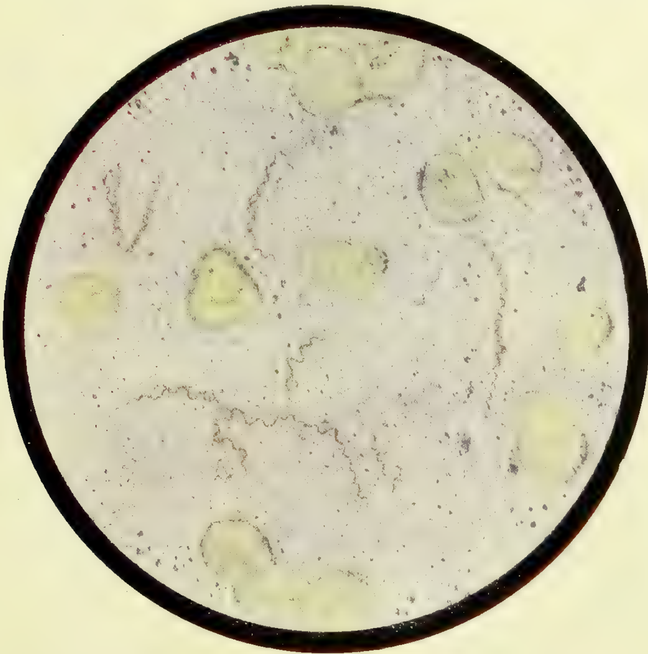


Fig. 3. Spir. pallida. Nässende Papel, Ausstrichpräp., Alkoholfixierung, Giemsafärbung. Vergr. 1000-fach. Neben typischen Formen sind sehr zarte, kurze Spirochäten, auch solche mit schleifenförmig gewundenen Enden, sowie längere, verschlungene Exemplare vorhanden.

Diese zarten Fäden zeigen nach den Abbildungen SCHAUDINNS nicht die korkzieherartigen Windungen der Spirochäte selbst, sondern mehr lockere, geißelartige Windungen. An jedem Ende der Spirochäte kann man einen, unter Umständen auch zwei Fortsätze erkennen; in dem letzteren Falle glaubte SCHAUDINN die doppelten Geißeln als Ausdruck beginnender Längsteilung deuten zu sollen. Auch in gewöhnlichen Giemsapräparaten kann man diese zarten Gebilde an einigen Spirochäten gelegentlich wahrnehmen, doch ist ihre Erkennung nicht ganz leicht. SCHAUDINN will sie sogar an lebenden Spirochäten, im ungefärbten Präparat, fast noch leichter erkannt haben. Von verschiedenen Seiten (BORREL, KRZYSZTALOWICZ & SIED-

lecki u. a.) ist betont worden, daß die vermeintlichen Geißeln nichts weiter als außerordentlich feine Ausläufer der Spirochäte sein könnten, nicht aber besondere Bewegungsorgane. Hierfür spricht namentlich der Umstand, daß man nicht selten die beschriebenen Fortsätze in der gleichen Weise spiralig gewunden sieht, wie die Spirochäte selbst, aus der sie ganz allmählich ohne schärfere Abgrenzung sich zu entwickeln scheinen. Es kommt hinzu, daß man bisweilen zwei Spirochäten durch einen solchen zarten spiralig gewundenen Faden miteinander zusammenhängen sieht, ein Bild, das im übrigen kaum anders, als im Sinne einer Querteilung gedeutet werden kann. (Vgl. Allgem. Teil.)

Es ist bisher nicht gelungen, eine besondere Struktur des Spirochätenleibes bei Spir. pall. nachzuweisen. Obwohl Schaudinn mit größtem Eifer auf eine undulierende Membran und Kernapparat fahndete, haben alle seine Bemühungen nach dieser Richtung ergebnislos geendet. Wechselmann & Loewenthal geben an, daß bei ultramikroskopischer Untersuchung Kerne an den Spirochäten zu erkennen seien. Herxheimer hat eine Reihe von Körnungen und Gebilden teils innerhalb, teils außerhalb der Spir. pall. beschrieben, die er als kernartige Elemente bzw. Ruhe- und Entwickelungsstadien der Spir. pallida zu betrachten geneigt ist. Einen Teil dieser hauptsächlich bei seiner Gentianaviolettfärbung auftretenden Formen hat er später selbst als Kunstprodukte und Farbniederschläge erkannt, und es dürfte sich bezüglich kleiner intracellulär gelagerter Körnchen, die er noch als spezifische Protoplasmabestandteile anspricht, kaum anders verhalten.

Ebenso stehen Beobachtungen von Krzysztalowicz & Siedlecki über eigentümliche Entwickelungsformen der Spir. pallida bisher ganz vereinzelt da und müssen, solange man nicht von anderer Seite zu bestätigenden Resultaten gelangt, mit großer Reserve aufgenommen werden. Die genannten Autoren wollen in ihren nach der Methode Marino gefärbten Präparaten in der Mitte des Spirochätenleibes ein vakuolenartiges Gebilde gesehen haben, das sie als einen an Chromatinsubstanz armen Kernapparat betrachten. Außer den bekannten Y-Formen sind ihnen alsdann Trypanosomenformen begegnet, gleichfalls mit Vakuolen, Längsteilung und rudimentärer undulierender Membran. Alle Uebergänge von Spirochäten- zu Trypanosomenformen sollen vorkommen. Sie behaupten sogar, Geschlechtsformen unterscheiden zu können und in einem Falle auch den Vorgang der Vereinigung beobachtet zu haben. Die Trypanosomen fassen sie als die geschlechtliche, die Spirochäten als die ungeschlechtliche Form des Parasiten auf.

Welche Bedeutung den von Reckzeh in syphilitischen Drüsen beobachteten „protoplasmatischen Körperchen“ zukommt, ist nicht sicher zu sagen. Daß sie etwa als Entwicklungsstadien der Spir. pallida aufzufassen seien, ist wenig wahrscheinlich. Nach Beobachtungen bei der Augensyphilis der Kaninchen und der Hautsyphilis von Schimpansen und niederen Affen glauben Levaditi & Yamanouchi einen Entwickelungszyklus der Pallida ausschließen zu können.

In diesem Zusammenhange sei auch der Siegelschen Befunde gedacht. Bei einer Reihe von Infektionskrankheiten, deren Erreger uns bisher noch unbekannt, wie Scharlach, Pocken, Maul- und Klauenseuche, wollte Siegel im Blut und in den Gewebssäften Gebilde entdeckt haben, die er als Protozoen deutete und in ursächlichen Zusammenhang mit den betreffenden Krankheiten setzte. Auch bei

Syphilis glaubte er den Erreger in Gestalt eines in den spezifischen Produkten und im Blute nachweisbaren Protozoon („Cytorrhyctes luis") gefunden zu haben und gab in einer Reihe von Arbeiten eine genauere Beschreibung dieses vermeintlichen Mikroorganismus. Von Freund, Merk, Jancke u. a. sind diese Gebilde ebenfalls gesehen worden. Vielleicht stimmen sie auch mit älteren, ähnlichen Beobachtungen überein. Nachdem der Syphiliserreger in Gestalt der Spir. pallida entdeckt worden war, konnte man nur noch auf die Vermutung kommen, daß die Siegelschen Gebilde etwa in den Entwickelungskreis der Syphilisspirochäte gehörten, doch dürfte auch diese Annahme heute nicht mehr haltbar sein. Obwohl anfänglich selbst F. E. Schulze an die Protozoennatur der Siegelschen Körperchen glaubte, ist ein Beweis hierfür nicht erbracht worden. Namentlich auf Grund der sorgfältigen Untersuchungen von Mühlens & Hartmann über die „Vaccineparasiten" muß die von Siegel seinen Befunden gegebene Deutung als eine irrtümliche bezeichnet werden. Alle von Siegel zugunsten des Protozoencharakters geltend gemachten Beobachtungen, wie Bewegungsform, Sporulation usw. sind nach Mühlens & Hartmann nur vorgetäuscht. Man kann im übrigen sich leicht überzeugen, daß Formen wie die von Siegel beschriebenen auch normalerweise in Blut und Gewebssäften anzutreffen sind und höchstwahrscheinlich Zerfallsprodukte der Blutkörperchen oder anderer Körperzellen darstellen. Die neuere Mitteilung Siegels über die gelungene Kultur des „Cytorrhyctes luis" vermag an diesem Urteil nichts zu ändern.

2. Vorkommen der Spirochaeta pallida bei Syphilis.

a) Untersuchungsmethoden.

Die geeignete Entnahme des Untersuchungsmaterials ist von größter Bedeutung. Handelt es sich um die Untersuchung von Primäraffekten oder sekundären Effloreszenzen, so ist es nötig, die Oberfläche der betreffenden Stelle zunächst gründlich zu reinigen, um nach Möglichkeit eine Beimischung andersartiger Mikroorganismen zu vermeiden. Gerade in den oberflächlichen Partien geschwürig zerfallender Affektionen findet man auch begreiflicherweise größere Mengen von Hautbakterien, darunter auch Spirillen- und Spirochätenformen, die bei der Untersuchung lästig sein können. Es empfiehlt sich daher, Gewebssaft aus der Tiefe der erkrankten Stelle zu gewinnen. Durch kräftiges Abschaben mit einem Spatel oder kleineren scharfen Löffel gelingt dies ohne Schwierigkeiten. Nach E. Hoffmann ist es zweckmäßig, die erodierte, nässende Fläche mit sterilen Tupfern zu reinigen und hierauf mit einer starken Platinöse so lange zu reiben, bis „Reizserum" aus der Tiefe hervorsickert. Es schadet nichts, wenn dem Gewebssaft einige Bluttröpfchen beigemischt sind. Ja, die Anwesenheit von korpuskulären Elementen, namentlich roten Blutkörperchen, erleichtert sogar meist die Auffindung der Spirochäten. Auch mittels des Bierschen oder eines ähnlichen Saugers kann das Serum zweckmäßigerweise gewonnen werden (Zabolotny & Maslakowetz, Schuberg & Mulzer). Wenn es möglich ist, die erkrankte Partie, z. B. Primäraffekt, zu exzidieren, so kann man natürlich das Material aus der Tiefe des Gewebes besonders bequem erhalten, eine stärkere Blutung ist indessen zu vermeiden.

Für die Untersuchung von Drüsensaft kommt die Exzision oder die Drüsenpunktion in Frage. Nach Hoffmann stößt man die Kanüle einer Pravazspritze durch die Haut ein und überzeugt sich, daß man auch tatsächlich in das Innere der Drüse eingedrungen ist, in der Weise, daß man durch Bewegungen der Spritze die gewissermaßen aufgespießte Drüse hin und herbewegt. Man ist imstande, auf diese Weise stets eine zur Untersuchung ausreichende Menge von Drüsensaft zu aspirieren.

Für den Nachweis der Spirochäten im Blut haben Noeggerath & Stähelin empfohlen, mindestens 1 ccm Blut aus Vene oder Ohrläppchen zu entnehmen und in der zehnfachen Menge $^{1}/_{3}$-proz. Essigsäure aufzufangen. Das gelöste Blut wird alsdann zentrifugiert und das Sediment auf Anwesenheit von Spirochäten untersucht. Der Zusatz von Essigsäure beeinträchtigt die Färbbarkeit der Spirochäten nicht. Nattan-Larrier & Bergeron verteilen zu dem gleichen Zweck 10 ccm Blut auf zwei Röhrchen, von denen jedes 100 ccm Aq. dest. enthält, und zentrifugieren nach eingetretener Hämolyse. Unter Umständen führt Einbettung des geronnenen Blutes und Färbung nach der Schnittfärbungsmethode zum Ziel (Ravaut & Ponselle, Trinchese).

Die Untersuchung der Präparate ist so rasch als möglich vorzunehmen. In vielen Fällen bleibt zwar die Spir. pallida noch nach 12—24 Stunden, ja selbst noch länger, morphologisch unverändert, beweglich und gut färbbar. Doch wird von mancher Seite (Kraus) darauf hingewiesen, daß gelegentlich in Organstückchen, die nur verhältnismäßig kurze Zeit aufbewahrt worden waren, die ursprünglich vorhandenen Spirochäten nicht mehr aufgefunden werden konnten. Offenbar sind gewisse, noch nicht näher bekannte Einflüsse (Sauerstoff?) von Bedeutung für die größere oder geringere Haltbarkeit der Spirochäten.

Für den mikroskopischen Nachweis der Spir. pallida stehen die drei früher erwähnten Methoden der Untersuchung zur Verfügung, nämlich die Lebenduntersuchung im Dunkelfeld, das gefärbte Präparat und das Tuschepräparat. Unter diesen drei Verfahren kommt in erster Linie das Dunkelfeld in Betracht, das an Leistungsfähigkeit den beiden anderen weit überlegen ist. Die Herstellung des Präparates ist einfach, die Auffindung auch nur ganz vereinzelter Spirochäten gelingt leicht und innerhalb kürzester Zeit, Form und Beweglichkeit der Spirochäten zeigen ein so charakteristisches Verhalten, daß die Erkennung der Spir. pallida und ihre Unterscheidung von ähnlichen Arten für den geübten Untersucher keinerlei Schwierigkeit verursacht. Das Giemsapräparat bietet zwar den Vorteil, daß die der Pallida eigentümliche Rosafärbung als wichtiges Kriterium hinzukommt, auch die typische Form besonders gut zu erkennen ist; anderseits bedingt die Herstellung und Färbung der Ausstriche gewöhnlich einen größeren Zeitaufwand, die Bewegung der Spirochäten fehlt, vor allem aber sind die zarten Pallidaformen ungleich schwieriger zu sehen und aufzufinden als im Dunkelfeld, so daß es meist einer außerordentlich sorgfältigen und langwierigen Durchmusterung der Präparate bedarf. Das Tuscheverfahren kann an diagnostischem Werte mit den beiden anderen Methoden nicht konkurrieren. Wegen seiner Einfachheit ursprünglich als „Methode des praktischen Arztes“ begrüßt und empfohlen,

hat es doch im Dienste der klinischen Diagnostik weniger befriedigt. Bei dem Fehlen zweier charakteristischer Merkmale, der Färbung und Bewegung, gestattet das Tuschepräparat allein aus der Form die Pallida zu erkennen und zu identifizieren. Bei sehr gut gelungenen Ausstrichen ist dies in der Tat möglich, doch wird das Bild und damit auch die Auffindung der Spirochäten nicht selten durch Ungleichmäßigkeiten des Untergrundes, Tuschekörnchen u. dgl. beeinträchtigt. Nach Barach sollen überdies spirochätenähnliche Elemente in der Tusche gelegentlich störend wirken.

Die Dunkelfelduntersuchung stellt somit die geradezu souveräne Methode des Pallidanachweises dar. Für das gefärbte Präparat ist zu beachten, daß nach allgemeiner Erfahrung die Verbreitung der Spir. pallida eine ungleichmäßige zu sein pflegt. Diese Unregelmäßigkeit betrifft sowohl die Verteilung der Spirochäten innerhalb des einzelnen Präparates, wie ihr Vorkommen in den syphilitischen Gewebsveränderungen. Nach Beobachtungen von Herxheimer & Opificius, die bei einigen Patienten in zweistündigen Zwischenräumen Präparate anfertigten, soll während der Nacht gewöhnlich ein Ansteigen, während der Tagesstunden eine Abnahme der Spirochätenzahl zu konstatieren sein.

Ueber den Nachweis der Spir. pallida in Schnittpräparaten und durch Tierversuch vgl. S. 769 und 779.

b) Erkennung und Differentialdiagnose der Spir. pallida.

Die Erkennung der Spir. pallida bereitet somit keine Schwierigkeiten. Form und Bewegung im Dunkelfeld, Form und Färbung im Giemsapräparat charakterisieren sie zur Genüge. In schlecht gefärbten Präparaten, in denen z. B. alle Gewebselemente, Bakterien und Spirochäten blau tingiert erscheinen, ist freilich ein bestimmtes Urteil kaum abzugeben.

Ueber die Frage, ob voraufgegangene spezifische Behandlung den Nachweis der Spirochäten erschwert und im besonderen ihre Form und Färbbarkeit beeinträchtigt, herrscht keine völlige Uebereinstimmung. Von mancher Seite ist betont worden, daß nach Quecksilberbehandlung die Spirochäten veränderte Gestalt bekommen und nach einiger Zeit völlig verschwinden. Statt der längeren Exemplare treten in den Präparaten kurze, als Involutionsformen gedeutete Individuen auf (Wechselmann & Loewenthal, Hoffmann), oder aber man findet die früher vorhandenen Spirochäten überhaupt nicht mehr wieder (Scholtz, Bodin, Bertarelli, Levy-Bing, Pollio & Fontana, Kowalewski u. a.). Das Verschwinden der Spir. pallida nach Heißluftkauterisation beobachtete Roscher in zwei Fällen von Primäraffekt. Demgegenüber fanden Spitzer, Lipschütz, Rille & Vockerodt, daß zwischen behandelten und unbehandelten Fällen hinsichtlich des Spirochätennachweises ein Unterschied kaum zu bestehen scheint. So heben namentlich Rille & Vockerodt hervor, daß selbst in denjenigen Fällen, in denen man syphilitische Wundflächen mit lokaler Anwendung von Desinfizientien (Quecksilber, Karbolsäure, essigsaurer Tonerde usw.) behandelt, Zahl und Form der Spirochäten unbeeinflußt bleiben. Der Nachweis der Spir. pallida gelang ihnen in derartigen Fällen sogar leichter, weil die vorher vorhandenen andersartigen Bakterien aus den Präparaten verschwanden. Besonders be-

merkenswert ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung der beiden Autoren, wonach in einem Falle von Psoriasis palmaris ganz typische Exemplare der Spir. pallida nachgewiesen werden konnten, obwohl der Patient 10 Tage lang gerade mit der erkrankten Handfläche die Einreibungen ausgeführt hatte. Freilich ist zu berücksichtigen, daß es sich in allen diesen Fällen anscheinend um syphilitische Prozesse gehandelt hat, die sich unter dem Einfluß der Quecksilbertherapie eben noch nicht zurückgebildet hatten (vgl. Näheres unter „Chemotherapie").

Die differentialdiagnostische Unterscheidung der Spir. pallida von anderen Spirochätenarten gelingt im allgemeinen leicht. Die Spirochätenflora der Haut und Schleimhäute des Menschen, sowohl im normalen wie im pathologisch veränderten Zustand, ist eine ziemlich reiche. Es können also bei der Untersuchung verdächtigen Materials von oberflächlichen oder ulzerierten Gewebsteilen gelegentlich sehr wohl mannigfache Spirochätenformen aufgefunden werden. So sind durch Berdal & Bataille, Csillag, Rona, Menge & Krönig u. a. bei den verschiedensten Affektionen der Haut und Genitalien Spirochäten nachgewiesen worden. Schaudinn & Hoffmann fanden bei ihren ersten Untersuchungen in den Präparaten von nässenden Papeln neben typischen Exemplaren der Spir. pallida eine andere Spirochätenart, die sich durch starke Lichtbrechung, etwas derbere Gestalt, sowie weitere und flachere Windungen auszeichnete, sich überdies leicht mit den gewöhnlichen Farbstoffen, Gentianaviolett, Karbolfuchsin usw., färben ließ. Diese Spirochäte, von Schaudinn als Spir. refringens bezeichnet, ist, wie Rille betont, wahrscheinschon früher von Donné gesehen und als Vibrio lineola beschrieben worden. Möglicherweise ist sie auch mit anderen bei geschwürigen Hautaffektionen vorkommenden Spirochätenarten identisch. Nach Mühlens ist die Spir. refringens 10—30 μ lang, $^1/_2$—$^3/_4$ μ dick, und besitzt 3—15 ungleichmäßige Windungen. Im Smegma, bei Balanitis, spitzen Kondylomen, auch in jauchigen Carcinomen, in der Mundhöhle, auf den Tonsillen usw. finden sich so gut wie regelmäßig Spirochäten (Kraus, Kiolemenoglou & v. Cube, Scholtz, Hecht, Arning & Klein, Dreyer u. a.). Müller & Scherber konnten bei Balanitis erosiva circinata und Balanitis gangraenosa neben Vibrionen fast konstant eine bestimmte Spirochätenart nachweisen. Nach Versuchen von Hoffmann & v. Prowazek scheint übrigens die Balanitisspirochäte für Affen pathogene Eigenschaften zu besitzen. In ulzerierten Carcinomen ist die Anwesenheit von Spirochäten durch Hoffmann, Mulzer, Borrel u. a. festgestellt worden. Krienitz sah im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi verschiedene Spirochätenformen, darunter auch einige, welche der Spir. pallida sehr ähnlich waren. Bei carcinomatöser Lymphangitis fand Moritz dicke Spirochäten in Darmwand und Knochenmark. Polland fand Spirochäten bei Nosokomialgangrän in Unterschenkelgeschwüren. Daß im Abszeßeiter Spirochäten vorkommen, ist schon früher durch Friedrich, Verneuil & Clado, Rosenbach u. a. beobachtet worden.

Von allen diesen Spirochätenarten läßt sich die Spir. pallida bei sorgfältiger mikroskopischer Untersuchung mit Sicherheit unterscheiden. Die meisten Spirochäten können wegen ihrer gröberen Formen, unregelmäßigeren und weiteren Windungen, leichteren Färbbarkeit usw. mit der Syphilisspirochäte kaum

verwechselt werden und kommen somit für eine feinere Differentialdiagnose überhaupt nicht in Betracht. Es sind eigentlich nur die bei Balanitis und in Carcinomen gelegentlich vorhandenen feineren Spirochäten, die eine gewisse Aehnlichkeit mit der Spir. pallida besitzen, dann aber namentlich unter den verschiedenen Spirochätenarten der Mundhöhle die kleine Form der Zahnspirochäten, von Noguchi neuerdings als Spir. microdentium bezeichnet. Doch ist es auch hier für den Geübten bei einigem Formen- und Farbensinn nicht allzu schwer, die Differentialdiagnose zu stellen. Im ungefärbten Präparat entscheidet gewöhnlich die Art der Bewegung, im gefärbten die Steilheit der Windungen und die zarte Rotfärbung der Pallida. Einzig und allein die Spir. pertenuis, von Castellani als Erreger der Frambösie entdeckt, stimmt in allen morphologischen Eigenschaften so vollständig mit der Spir. pallida überein, daß eine Differenzierung mit unseren bisherigen Hilfsmitteln nicht möglich ist.

Es kann nicht überraschen, daß in der ersten Zeit gelegentlich Verwechselungen vorkamen und die in nichtsyphilitischem Material, bei Balanitis, jauchigen Carcinomen usw. gefundenen Spirochäten hin und wieder als echte Pallidaexemplare angesprochen wurden. Doch konnten derartige, die spezifische Bedeutung der Spir. pallida scheinbar erschütternde Befunde, wie die von Kiolemenoglou & v. Cube, Scholtz, Ganzer, Delbanco, Saling u. a. in jedem Falle richtiggestellt werden (Schaudinn, Hoffmann u. a.). Es handelte sich eben in Wirklichkeit nicht um die echte Syphilisspirochäte, sondern um pallidaähnliche Spirochäten.

c) Befunde von Spir. pallida in syphilitischen Produkten.

Schaudinn & Hoffmann hatten bei ihren ersten Untersuchungen die Spir. pallida an der Oberfläche sezernierender syphilitischer Effloreszenzen und in der Tiefe des Gewebes, sowie in spezifisch erkrankten Leistendrüsen regelmäßig angetroffen. Sie konnten über ein Material von sieben Primäraffekten, einer Anal- und acht Genitalpapeln, zehn Leistendrüsen, sowie in einem Falle von Milzblut, das am Tage vor Auftreten der Roseola durch Punktion gewonnen war, mit durchweg positivem Befunde berichten. Alle Kontrolluntersuchungen waren negativ ausgefallen. Die Nachprüfungen, die im Anschluß hieran sofort in den verschiedensten Ländern mit größtem Eifer unternommen worden sind, haben in völliger Uebereinstimmung mit den Angaben von Schaudinn & Hoffmann das nahezu konstante Vorkommen der Spir. pallida in syphilitischen Krankheitsprodukten ergeben. Erwähnt seien nur die Mitteilungen von Metschnikoff, Paschen, Buschke & Fischer, Kraus, Pielicke, Wechselmann, Loewenthal, Reckzeh, Paltauf, Volk, Lipschütz, Oppenheim, C. Fraenkel, Rille, Mc Weeney, Zabolotny, Tschlenow, de Pascalis u. v. a.

Von besonderer Bedeutung sind namentlich eine Reihe von Veröffentlichungen, in denen systematische Untersuchungen an einem größeren Krankenmaterial mitgeteilt wurden.

So fand Spitzer bei 6 Sklerosen, 7 Exanthemen und 2 ulzerösen Spätformen regelmäßig die Spir. pallida und erhielt auch fernerhin bei einer größeren Zahl von Primär- und Sekundäraffektionen stets positive Befunde. Im Blute konnte die Spir. pallida nie nachgewiesen werden, ebenso wurde sie bei zahlreichen Kontrolluntersuchungen nichtsyphilitischen Materials ausnahmslos vermißt.

Mulzer berichtet über 22 Fälle von Syphilis, die 20mal zu einem positiven Resultat führten; 56 Kontrolluntersuchungen dagegen fielen negativ aus.

Kraus & Prantschoff konnten die Spir. pallida bei 37 Sklerosen 32mal, bei 25 Papeln 18mal nachweisen.

Scholtz fand bei 37 Untersuchungen der verschiedensten syphilitischen Produkte meist die Spir. pallida in mehr oder minder reicher Zahl, vermißte sie aber in Drüsen und konnte sie auch in geschlossenen intakten Papeln, fern vom Genitale, nur spärlich, unter Umständen gar nicht auffinden. In Tertiärprodukten (vier Fälle) fehlte die Spir. pallida stets.

Sobernheim & Tomasczewski untersuchten 58 Fälle, von denen 50 den Charakter der Frühformen darboten, 8 der Tertiärperiode angehörten. Alle 50 Fälle von syphilitischen Primär- und Sekundärprodukten ergaben positiven Spirochätenbefund, und nur in den acht Tertiärfällen wurde die Spir. pallida vermißt. 28 Kontrolluntersuchungen der verschiedensten Art fielen trotz stundenlanger Durchmusterung der Präparate negativ aus.

Siebert stellte seine Untersuchungen an einem Material an, das 73 Fälle zweifelloser Syphilis, 6 zweifelhafte Fälle und 46 Fälle sicher nichtsyphilitischer Hautaffektionen betraf. Unter den 73 Syphilisfällen waren sieben Tertiärfälle, die negatives Resultat ergaben. In den übrigen 66 Fällen wurde 52mal der Nachweis der Spir. pallida erbracht, und zwar waren unter 18 Primäraffekten 13 positive Befunde, unter 46 Fällen von Sekundärerscheinungen 39. Im Drüsensaft (sechs Fälle) wurde die Spirochäte vermißt, desgleichen im Blut und auch in dem Inhalt der durch Kantharidenpflaster über Roseolaflecken künstlich erzeugten Blasen. Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis (drei Fälle) fiel negativ aus. 46 Kontrolluntersuchungen führten niemals zur Auffindung der Spir. pallida.

Flügel konnte in 29 Fällen von Sklerosen und Sekundärprodukten regelmäßig die Spir. pallida nachweisen. Ebenso regelmäßig wurde sie in Fällen tertiärer Syphilis vermißt.

Lipschütz berichtet über 49 Fälle von primärer und sekundärer Syphilis mit 33 positiven Befunden. In 6 Sklerosen, 19 Genitalpapeln, 2 Analpapeln und 2 Papeln der Mundhöhle wurde die Spir. pallida ausnahmslos gefunden. Auch einige Fälle von Lues papulosa und ulcerosa gaben positives Resultat. Im Drüsensaft wurde die Spir. pallida nur einmal unter sieben Fällen entdeckt, dagegen führten je zwei Fälle von Lues pustulosa und maculosa, sowie drei Fälle gummöser Syphilis zu keinem Resultat. Zahlreiche Kontrolluntersuchungen fielen negativ aus.

Ein besonders umfassendes und reichhaltiges Material hat Roscher in gründlichster Weise untersucht, der über 100 Fälle von Syphilis berichtet. Fast stets (92 Fälle) lag eine unbehandelte, mehr oder weniger frische Lues vor. 96 Fälle lieferten positiven Spirochätenbefund. Im ganzen wurden 206 syphilitische Krankheitsprodukte der verschiedensten Art untersucht, wobei 184mal der Nachweis der Spir. pallida gelang. Von 32 Primäraffekten, darunter zwei an der Oberlippe, einer an der Unterlippe, einer am Kinn, waren 31 Fälle positiv, von 38 Fällen von Drüsensaftuntersuchungen 30, von 58 nässenden Papeln, darunter auch solchen an den Zehen, Nabel, Brust, Schnurrbart, 55; von 40 geschlossenen syphilitischen Papeln und Pusteln 34, von 15 Tonsillenpräparaten 14; zwei Zungenplaques, sowie 14 Lippen- und Mundwinkelpapeln waren sämtlich positiv, ebenso 4 Fälle von impetiginösen Affektionen der behaarten Kopfhaut. Dagegen wurde die Spir. pallida niemals im Blute gefunden und ebenso bei allen nichtsyphilitischen Affektionen (24 Personen mit venerischen Hautaffektionen nichtsyphilitischer Natur) regelmäßig vermißt.

Mendoza untersuchte 8 Sklerosen, 6 Drüsen und 6 Schleimhautplaques und konnte mit Ausnahme einer einzigen Sklerose in allen 19 Fällen Spir. pallida nachweisen.

Ferré berichtet nach den Untersuchungen Bandis über 14 Sklerosen mit 11, 21 sekundäre Schleimhautaffektionen mit 17 positiven Spirochätenbefunden. Bei fünf Tertiärformen und sechs Blutuntersuchungen wurde die Spir. pallida je einmal nachgewiesen.

Gegenüber der großen Zahl von Untersuchungen, die das überaus häufige und geradezu konstante Vorkommen der Spir. pallida bei Syphilis ergeben haben, sind vereinzelte abweichende Beobachtungen aus der ersten Zeit wohl nur dadurch zu erklären, daß man anfänglich in der Methodik der Spirochätenuntersuchung und der Erkennung der

Spir. pallida noch nicht die genügende Sicherheit erworben hatte. Wenn z. B. Oppenheim & Sachs bei 118 Untersuchungen nur 39 positive Befunde verzeichnen und Nicolas, Favre & André in 42 verschiedenen syphilitischen Produkten nur 13mal die Spir. pallida entdeckten, so darf heute diesen auffällig geringen Prozentzahlen eine Bedeutung kaum noch beigemessen werden. Mit fortschreitender Uebung und bei genügender Ausdauer gelingt es ohne Frage fast in allen Fällen, die Spir. pallida aufzufinden. So hebt auch Schaudinn in einer späteren Arbeit hervor, daß ihm 70 Fälle primärer und sekundärer Affektionen sämtlich ein positives Resultat ergeben haben. Im übrigen hat die verbesserte Methodik der Dunkelfelduntersuchung die Schwierigkeiten, die mit der Durchmusterung des Giemsapräparates verbunden waren, fast völlig beseitigt.

Die Spir. pallida findet sich in nässenden Papeln und Plaques bewöhnlich in größerer Zahl, ist auch bei Primäraffekten und sonstigen Erscheinungen mehr oder minder reichlich vorhanden und scheint nur im Drüsensaft in der Regel ungleichmäßig und spärlich verbreitet zu sein. Immerhin ist sie auch hier bei genauer Nachforschung in sehr vielen Fällen aufzufinden (Schaudinn & Hoffmann, Risso & Cipollina, Sioli u. v. a.). Die Spirochäten sind stets frei zwischen den zelligen Elementen gelagert und lassen nur, wie bereits erwähnt, eine eigentümliche Affinität zu den roten Blutkörperchen erkennen, denen sie sich oft anlagern. Bandi & Simonelli geben an, wiederholt in dem vom Grunde von Schleimhautplaques stammenden Materiale die Spirochäten im Innern großer epithelialer Zellen angehäuft gefunden zu haben. Sie berufen sich zugleich auf ähnliche Beobachtungen Levaditis und sprechen diese Erscheinung als Zellparasitismus an. Auch Loewenthal und Mulzer beobachteten hin und wieder intracelluläre Lagerung.

Daß sich die Verbreitung der Spir. pallida nicht etwa nur auf Genitalaffektionen und offene, ulzerierte Effloreszenzen beschränkt, wie anfänglich von mancher Seite behauptet wurde, geht zum Teil schon aus den oben wiedergegebenen Berichten hervor, ist aber noch in einer Reihe weiterer Arbeiten zum Gegenstand besonderer Prüfung gemacht worden. So ist der Nachweis der Spirochäten in extragenitalen Primäraffekten durch Hoffmann (Kinn), Rille & Vockerodt (Lippe), Siebert (Unterlippe und Finger), Kowalewski (Augenlid), Jacqué (Handrücken), Grouven & Fabry (Unterlippe, Oberlippe, Augenlid), de Souza & Pereira (Lippe), Glas (Zahnfleisch, Tonsille) u. a. erbracht worden. Ihr Vorkommen in weitab vom Genitale gelegenen intakten trockenen Hautpapeln ist durch die Untersuchungen von Metschnikoff, Wechselmann & Loewenthal, Hoffmann, Herxheimer & Hübner, Rille & Vockerodt, Zabolotny, Sioli u. a. über jeden Zweifel sichergestellt. Es hat sich gezeigt, daß in Hautsyphiliden an Brust, Rücken, Arm, Oberschenkel usw. die Spirochäte genau ebenso enthalten ist, wie in Affektionen des Genitale oder der Mundschleimhaut. Auch in älteren Sklerosenarben gelang E. Hoffmann der Spirochätennachweis, und ferner sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß überhaupt in abgeheilten Produkten (Primäraffekten und Papeln) nach längerer Zeit noch durch Affenimpfung mitunter Spirochäten nachgewiesen werden können (Sandmann). In einem Falle von kongenitaler Lues vermochte Pasini gleichfalls in dem atrophischen Gewebe einer abge-

heilten Papel selbst nach 2 Jahren Spirochäten aufzufinden. Vörner berichtet über 3 Beobachtungen (2 Frauen, 1 Mann), wonach bei syphilitischen Personen, die zurzeit frei von spezifischen Erscheinungen sind, in chronischen gonorrhoischen Veränderungen die Spir. pallida vorkommen kann. Diese „verdeckte Syphilisstelle" hatte in einem Falle nachweislich zur Ansteckung geführt. Im Latenz- oder Sekundärstadium finden sich auf den anscheinend unveränderten Tonsillen nach den Angaben von Hoffmann, Guszmann, Campbell u. a. nicht selten Syphilisspirochäten; Follet will die Pallida im Speichel von Syphilitikern nachgewiesen haben.

Im Blute sind die Spirochäten anscheinend nur in sehr geringer Zahl vorhanden, wodurch sich die so widersprechenden Angaben und die so häufigen negativen Befunde erklären dürften. Im besonderen haben die systematischen Untersuchungen von Reckzeh kurz vor Ausbruch des Exanthems, während der Eruptionsperiode, sowie in dem folgenden Krankheitsstadium die häufige Abwesenheit der Spir. pallida im strömenden Blut ergeben. Auch Spitzer konnte bei seinen Untersuchungen Spir. pallida im Blute niemals entdecken. Ebenso hatte Levy-Bing trotz Anwendung der verschiedensten Methoden nur negative Resultate zu verzeichnen. Daß tatsächlich aber das strömende Blut bei der Syphilis Spirochäten enthalten kann, geht einmal aus den erfolgreichen Uebertragungsversuchen bei Tieren hervor (Hoffmann, Baermann u. a.), ist aber auch in einigen Fällen durch direkten Spirochätennachweis festgestellt worden (Noeggerath & Stähelin, Raubitschek, Wolters, Schaudinn, Richards & Hunt, Grouven & Fabry, Nattan-Larrier & Bergeron, Simonelli & Bandi, Rolshoven, Le Sourd & Pagnier u. a.). In dem Blute von Roseolaflecken, erythematösen Hautstellen usw. wurden Spirochäten durch Schaudinn, Bandi & Simonelli, Ferré nachgewiesen. Levaditi & Petresco fanden, daß das Serum von Blasen, die durch Kantharidenpflaster an beliebigen Hautstellen erzeugt wurden, Spirochäten enthielt; zu ähnlichen Resultaten gelangte Herrmann.

In der Cerebrospinalflüssigkeit sind Spirochäten anfänglich nicht gefunden worden, weder bei frischen Fällen, noch bei älteren Syphilitikern (Gordon, Widal & Ravaut, Siebert). Später wurden positive Untersuchungsergebnisse von Rosenberger, Dohi & Tanaka, Sézary & Paillard u. a. mitgeteilt. Daß das Urinsediment bei syphilitischer Nephritis Spirochäten enthalten kann, ist durch Hirschberg, Marzinowsky, Dreyer & Toepel, MacLennan u. a. festgestellt worden.

Die tertiäre Syphilis nimmt hinsichtlich des Spirochätenbefundes eine besondere Stellung ein. Trotz eifriger Nachforschungen war es zunächst so gut wie niemals gelungen, in Fällen von sogenannten Spätformen der Syphilis die Spir. pallida zu entdecken, selbst dann nicht, wenn die Erscheinungen verhältnismäßig früh (1 bis 2 Jahre nach der Infektion) aufgetreten waren (Wolters, Scholtz, Schaudinn, Hoffmann, Kraus, Buschke & Fischer, Jacquet & Lewin, Sobernheim & Tomasczewski, Oppenheim, Roscher, Herxheimer, Arning & Klein u. a.). Da andererseits nach klinischer Erfahrung die Anwesenheit des Virus in den Tertiärprodukten der Syphilis angenommen werden mußte und die positiven Impfresultate bei Tieren (cf. Tierversuche) dies auch tatsächlich bestätigt hatten, so schien die Ansicht von Schaudinn, daß die Spiro-

chäte sich hier möglicherweise in veränderter Form in einer Art Ruhestadium vorfinde, manches für sich zu haben. Zwar lagen vereinzelte Mitteilungen vor, wonach auch in Produkten tertiärer Syphilis Spirochäten gefunden sein sollten; doch wurden diese Fälle, im Hinblick auf die große Zahl negativer Befunde, kaum beachtet. So fand Spitzer, neben seinen sonst negativen Resultaten, in zwei zerfallenen Gummis die Spir. pallida; ebenso haben Rille & Vockerodt, Dudgeon, Ewens, Hastings und Ferré in je einem Falle Spirochäten entdeckt; Reuter fand sie bei einer Spätform der syphilitischen Gefäßerkrankung (Hellersche Aortitis), Alvarez in der stark cirrhotischen Leber eines an Tuberkulose gestorbenen Syphilitikers.

Erst Doutrelepont & Grouven, sowie Tomasczewski vermochten den sicheren Beweis für das häufigere Vorkommen der Syphilisspirochäten in tertiären Produkten zu erbringen. Die erstgenannten Forscher fanden in vier Fällen, Tomasczewski in fünf von zehn Fällen die typischen Exemplare der Spir. pallida, aber auch nur nach stundenlanger Durchmusterung der Präparate. Offenbar sind die Spirochäten in den tertiären Produkten nur in äußerst spärlicher Anzahl vorhanden. In der Folgezeit wurden dann noch weiterhin bei den verschiedenen Formen der Spätsyphilis Spirochätenbefunde erhoben (Bender, Ritter, Jundell, Jambon, Schmorl, Malinowsky, Nielsen, Wright & Richardson u. a.), so daß über die Anwesenheit der Spir. pallida in tertiären Produkten ein Zweifel nicht mehr besteht. Bemerkenswert ist dabei, daß, wie Tomasczewski hervorhebt, mit der Einführung der Dunkelfeldbeleuchtung der Nachweis der Spirochäten keineswegs häufiger geglückt ist. Er selbst vermochte mit dieser Methode bei zahlreichen Untersuchungen im Randinfiltrat tertiärsyphilitischer Affektionen keine Spirochäten zu finden. Daß indessen auch dann, wenn der mikroskopische Nachweis versagt, durch den Tierversuch (Affe und Kaninchen) die Anwesenheit der Pallida konstatiert werden kann, sei schon an dieser Stelle erwähnt (vgl. S. 783 und S. 789).

Bei der Syphilis maligna, die in mancher Beziehung der tertiären Lues nahe zu stehen scheint, sind Spirochäten nur in ganz vereinzelten Fällen gesehen worden. Doutrelepont & Grouven, sowie Herxheimer & Opificius berichten über positive Befunde, Tomasczewski konnte einmal im Dunkelfeld Spirochäten nachweisen und Nobl gibt an, daß ihm in einem Falle von Syphilis maligna der Nachweis der Pallida zwar nicht im Ausstrich und Dunkelfeld, wohl aber in silberimprägnierten Schnittpräparaten in spärlichen Exemplaren geglückt sei. Buschke & Fischer, Herxheimer & Cohn, Arning & Klein u. v. a. haben sie in hochgradigen ulzerösen Veränderungen der Frühperiode stets vermißt. Bei der schweren Form der in Bosnien endemischen, tardiven Lues fand Gonder niemals Spirochäten. Auch bei der malignen Syphilis führt jedoch, ebenso wie bei tertiären Prozessen, das Tierexperiment (Affenimpfung) zum Ziel. In 5 Fällen, die mikroskopisch frei von Spirochäten waren, erhielt Tomasczewski bei Affen ausnahmslos spezifische Impfeffekte mit Spirochätenbefund.

Die hereditäre Syphilis ist von zahlreichen Forschern zum Gegenstand genauer Untersuchungen gemacht worden. Buschke & Fischer waren die ersten, die im Blut und in den inneren Organen

eines an kongenitaler Lues verstorbenen Kindes den Nachweis der Spir. pallida erbrachten. Sehr bald sind diese Befunde allgemein bestätigt und erweitert worden. Durch Buschke & Fischer, Hoffmann, Levaditi, Leiner, Babes & Panea, Salmon, Schridde, Reischauer, Brönnum & Ellermann, Scholtz, Siebert, Grouven & Fabry, Flügel, Bosc, Bunch, Risel, Arning & Klein, Doutrelepont u. a. konnte die Spir. pallida bei syphilitischen Föten in Ausstrichpräparaten der verschiedensten Organe und Gewebssäfte in mehr oder minder großer Zahl nachgewiesen werden. So wurden die Spirochäten in Lungen, Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Inguinaldrüsen, Blut, Meningen, Cerebrospinalflüssigkeit, Rachen- und Conjunctivalsekret, im Grunde und in der Flüssigkeit von Pemphigusblasen, in Ascitesflüssigkeit, Galle und Urin, sowie bei verschiedenen Hautaffektionen gefunden. Auch hier trifft man, wie zahlreiche Untersuchungen frischen Materials gelehrt haben, die Spir. pallida in der Regel allein, ohne jede sonstige bakterielle Beimischung. Abweichende Angaben, wie z. B. diejenige von Nigris, wonach in einem Falle eine Mischinfektion von Spir. pall. und Spir. refringens beobachtet worden sein soll, haben sich als irrtümlich herausgestellt (vgl. Hoffmann). Durch Langer ist die Spir. pallida auch in Vaccinepusteln bei kongenital-syphilitischen Kindern mehrmals durch Dunkelfeld-, Tusche- und Ausstrichpräparat festgestellt worden. E. Hoffmann konnte in einem Falle im Blute des lebenden Kindes Syphilisspirochäten durch Dunkelfelduntersuchung nachweisen. Bei einem 14-jährigen Knaben mit hereditärer Lues fand Igersheimer Spirochäten in der parenchymatös erkrankten Cornea. Namentlich aber hat die Untersuchung von Schnittpräparaten gerade bei der hereditären Syphilis die engen Beziehungen der Spir. pallida zu den syphilitischen Gewebsveränderungen in deutlicher Weise vor Augen geführt.

Aus allen diesen Beobachtungen, sowie aus zahlreichen weiteren Mitteilungen, die im Laufe der Zeit erschienen sind, geht somit unzweifelhaft hervor, daß die Spir. pallida sich bei allen Formen der Syphilis nahezu regelmäßig vorfindet. Selbst die tertiäre Syphilis und die Syphilis maligna machen nach neueren Erfahrungen keine Ausnahme. In Primäraffekten, in den verschiedenartigen Effloreszenzen der sekundären Lues, in den Affektionen der Mundschleimhaut, in offenen und geschlossenen Papeln, überhaupt in allen Produkten, deren infektiöser Charakter uns bekannt ist, ist die Syphilisspirochäte anzutreffen. Dabei ist es, wie viele Beobachtungen lehren, ohne Bedeutung, ob die Infektion kürzere oder längere Zeit zurückliegt. So gelingt es, Spirochäten in den syphilitischen Sekundärprodukten selbst dann nachzuweisen, wenn viele Jahre (7—9) seit der Infektion verflossen sind (Rille & Vockerodt, Sobernheim & Tomasczewski). Andererseits ist es sehr bemerkenswert, daß man in manchen Fällen die Spir. pallida schon verhältnismäßig frühzeitig angetroffen hat und somit imstande gewesen ist, durch positiven Spirochätenbefund die Diagnose auf Syphilis zu stellen, ehe noch die klinischen Symptome eine bestimmte Entscheidung gestatteten. Der weitere Verlauf hat dann in derartigen Fällen, durch das Auftreten von Sekundärerscheinungen, die Diagnose bestätigt (Buschke & Fischer, Hoffmann, Heller & Rabinowitsch). Nicht unerwähnt sei auch eine im Hinblick auf das „Collessche Gesetz“ wichtige und interessante Beobachtung

von BUSCHKE & FISCHER, die bei der Mutter eines hereditär-syphilitischen Fötus trotz Fehlens jeglicher klinischer Anhaltspunkte die syphilitische Infektion dadurch mit Sicherheit erweisen konnten, daß sie in dem aspirierten Safte einer Leistendrüse Spirochäten entdeckten.

Es kommt unter diesen Umständen dem Nachweis der Spir. pallida eine hohe diagnostische Bedeutung zu. Zur Aufklärung zweifelhafter Fälle und demgemäß zur Einleitung der richtigen Therapie kann, wie von verschiedenen Seiten mit Recht hervorgehoben worden ist (SCHOLTZ, E. HOFFMANN), die Spirochätenuntersuchung gar nicht genug empfohlen werden. Die Syphilisdiagnose ist in vielen Fällen hierdurch begreiflicherweise leichter und sicherer zu stellen als durch die Serumreaktion nach WASSERMANN. Vor allen Dingen gibt sie allein die Entscheidung über den Charakter einer verdächtigen oder unklaren Lokalaffektion.

d) Beziehungen der Spir. pallida zu den histologischen Veränderungen.

Für die ätiologische Würdigung der Spir. pallida und die Aufklärung der Pathogenese der Syphilis war es ein bedeutsamer Fortschritt, als man durch das Verfahren der Schnittfärbung in den Stand gesetzt wurde, die Verbreitung der Spirochäten in den spezifischen Krankheitsprodukten und Organen, ihre Lagerung innerhalb des Gewebes und ihre Beziehungen zu den verschiedenen Gewebselementen einem eingehenden Studium zu unterwerfen. Die für Ausstrichpärparate angewendeten Färbemethoden, wie z. B. Giemsafärbung, verdünntes Karbolfuchsin, polychromes Methylenblau usw. sind vergeblich für diesen Zweck versucht worden. Zwar wollen HERXHEIMER & HÜBNER in einem mit Nilblau gefärbten Schnittpräparat einmal Spirochäten gesehen haben, doch erwies sich diese Methode sonst als unbrauchbar. BERTARELLI, VOLPINO & BOVERO fanden zuerst in der Silberimprägnierung ein Mittel, die Spirochäte in Schnittpräparaten gut zur Darstellung zu bringen. Das Verfahren, von VOLPINO ausgedacht, wurde dann späterhin durch LEVADITI in zweckmäßiger Weise modifiziert, so daß heute die Spirochätenuntersuchung in Schnittpräparaten keinerlei Schwierigkeiten mehr begegnet.

Methode von VOLPINO-BERTARELLI. Sehr dünne Schnitte, höchstens 5 μ, werden 24—48 Stunden in 0,2—0,5-proz. Lösung von Silbernitrat gebracht. Auswaschen; hierauf in ein Bad von Gerb- und Gallussäure und essigsaurem Natron nach der von VAN ERMENGEM für die Geißelfärbung gegebenen Vorschrift. Nach einer Viertelstunde (wenn die Schnitte gelblich erscheinen) Uebertragung in ein Bad von 0,2—0,5-proz. Silbernitrat, bis die Farbe der Schnitte bräunlichgelb wird. Waschen, Entwässern und Trocknen mit Alkoh. abs., Balsam.

Die vorhergehende Härtung der Gewebsstücke kann in Alkohol oder auch in einem beliebigen anderen Mittel erfolgen.

Methode von LEVADITI (alte Vorschrift): Das Verfahren besteht in einer Modifikation der von RAMON Y CAJAL für die Imprägnierung von Nervenfibrillen angegebenen Methode (Compt. rend. soc. Biol., T. 56). Die Vorschrift lautet:

1. Organstückchen, etwa 1 mm dick, in Formol (10 Proz.) 24 Stunden fixiert,
2. Waschen und Härten in 96-proz. Alkohol, 24 Stunden,
3. Waschen in Aq. dest., einige Minuten, bis die Stücke in dem Gefäß zu Boden sinken,

4. Imprägnierung mit Silber in einer Lösung von Argent. nitr., deren Konzentration 1,5—3,0 Proz. beträgt (3 Proz. ist vorzuziehen, wenn das Material vom Lebenden stammt). Die Silberbehandlung ist bei 38° vorzunehmen, 3—5 Tage lang, je nach der Beschaffenheit des Gewebes.
5. kurzes Waschen in Aq. dest. und Reduktion (bei Zimmertemperatur, 24—48 Stunden) durch eine Lösung von Acid. pyrogall. 2—4 g, Formol 5 ccm, Aq. dest. 100 ccm,
6. Waschen in Aq. dest., Entwässern in Alkoh. abs.; Xylol, Paraffineinbettung, Schnitte von höchstens 5 μ,
7. Färbung der Schnitte, entweder:
   a) Giemsamischung, einige Minuten. Waschen in Wasser, Differenzieren in Alkohol mit einigen Tropfen Nelkenöl, Aufhellen in Bergamotteöl; Xylol, Balsam; oder:
   b) konzentrierte Toluidinblaulösung. Differenzieren in Alkohol mit einigen Tropfen Aetherglyzerinmischung (Unna). Bergamotteöl, Xylol, Balsam.

Methode von Levaditi und Manouélian (neuere, sog. Pyridinmethode):
1. Formalinfixierung der Organstückchen,
2. Alkoholhärtung (12—16 Stunden),
3. Waschen in Aq. dest.,
4. Imprägnation mit einer Silbernitratlösung 1:100, welcher Pyridin. puriss. (10:100) im Augenblick des Gebrauches hinzuzufügen ist. Die gut verschlossenen Fläschchen werden 2—3 Stunden bei Zimmertemperatur und 4—6 Stunden bei etwa 50° gehalten,
5. sehr rasches Waschen in Pyridin (Lösung 10:100),
6. Reduktion in einer Lösung von Acid. pyrogall. 4:100, der im Augenblick des Gebrauches hinzuzufügen ist: 10 Proz. gereinigtes Aceton (56/58) und 15 Proz. (des Gesamtvolumens) Pyridin. Reduktion erfolgt schon nach wenigen Stunden,
7. Alkohol, Xylol, Paraffin, Schnitte. Färbung mit Unnablau oder Toluidinblau, Differenzierung mit Aetherglyzerinmischung nach Unna.

Auch Bertarelli zog später vor, die Silberimprägnierung an kleinen Gewebsstücken, nicht erst an den fertigen Schnittpräparaten, auszuführen. Bertarelli & Volpino geben die folgende Vorschrift:
1. Härtung sehr dünner Gewebsstücke (0,6—0,7 mm) in Alkohol,
2. 4-tägiger Verbleib der Stücke in einem Bade aus: Silbernitrat 1,5 g, Aq. dest. 50 ccm, Alkoh. (96 Proz.) 50 ccm, reine Essigsäure 4—5 Tropfen. Die Flüssigkeit ist zu erneuern, sobald sich Niederschläge bilden,
3. mehrfaches gründliches Auswaschen in Aq. dest.,
4. 24-stündiger Verbleib bei Zimmertemperatur im Reduktionsbad nach van Ermengem (Tannin 3 g, Gallussäure 5 g, essigsaures Natron 10 g, Aq. dest. 350 g),
5. sorgfältiges Auswaschen in Aq. dest.,
6. Alkohol, Choroform, Paraffin. Schnitte von 0,3—0,7 μ.

Petresco vereinfachte die Silbermethode in der Weise, daß kleinste Gewebsstückchen 48 Stunden in Alkoh. abs. gehärtet, in Silberlösung von steigender Konzentration übertragen (Argent. nitr. 0,25, 0,65 und 1 Proz.) und hierin 2 Tage, vor Licht geschützt, belassen wurden. Hierauf kurze Behandlung mit Alkoh. abs., dann Xylol und Paraffineinbettung. Die dünnen Schnitte (5—6 μ) dürfen nur so lange am Lichte bleiben, als zur Untersuchung nötig.

Mucha & Scherber fanden es gut, die Stücke vor der Silberimprägnierung in Müllerscher Flüssigkeit mit Formolzusatz zu fixieren. Art und Dauer der Fixierung scheinen aber im allgemeinen auf die spätere Silberbehandlung ohne erheblichen Einfluß zu sein. Wenigstens ist es vielfach gelungen, auch in solchem Material, das monate- und jahrelang in Alkohol, Formol, Müllerscher Flüssigkeit usw. konserviert worden war, die Spirochäten gut zur Darstellung zu bringen.

Nach Winkler kann die käufliche Argentaminlösung zur Silberimprägnierung der Spirochäten benutzt werden.

Am besten gelingt in der Regel die Silberimprägnierung nach der älteren Levaditi-Methode. Beitzke rät bei der Levaditifärbung alle Operationen bis zum Schneiden im Dunkeln vorzunehmen, außerdem die Zeit für Beizung und Reduktion zu verlängern (6 bzw. 2 Tage); das gleiche empfiehlt Mühlens. Das Pyridinverfahren, das zwar den Vorzug besitzt, daß weniger Niederschläge entstehen und auch die Spirochäten die zartere, dem Aussehen in Giemsa-

präparaten sich nähernde Form aufweisen, ist leider etwas unsicher. Einige Untersucher haben — mit geringfügigen Modifikationen — gute (Hoffmann & Beer), andere dagegen nur wenig befriedigende Resultate erzielt (Beitzke, Versé u. a.).

Barannikoff erhielt durch Brutschranktemperatur von 42° C besonders beständige Resultate. Er fixiert kleine Organstückchen in 5—10-proz. Formalin- oder anderen Lösungen, wäscht sorgfältig aus, eventuell mit Zusatz von Jodkali und Wasserstoffsuperoxyd, und überträgt in Alkohol von steigender Konzentration, bis zu 80 Proz. Dünne Scheiben von 2—5 mm Dicke werden durch Alkohol-Aether, dann 80—50—30-proz. Alkohol in Wasser und schließlich in 1—1,25-proz. Lösung von Argent. nitr. übertragen. Aufbewahrung bei 42° während 48—120 Stunden. Gründliche Spülung, 1 Stunde lang, Behandlung mit 3—4-proz. wäßriger Pyrogalluslösung bei Zimmertemperatur, 15—24 Stunden, oder auch, ebenso lange, mit ca. 10-proz. wäßriger Lösung von Rodinal („Agfa"). Zusatz von 3—6 Proz. Formalin zu den Entwicklerlösungen empfehlenswert. Wasserspülung, Alkohol, Aether, Celloidin.

Nakano empfiehlt eine Schnellfärbungsmethode.

1. Kleine Gewebsstücke werden in 10-proz. Formalinlösung 10—20 Minuten (größere etwas länger) fixiert.
2. Hiervon werden 1—2 mm dicke Scheiben geschnitten und für 3—5 Stunden in 95-proz. Alkohol gebracht.
3. Fließendes Wasser, 10 Minuten.
4. 1,5-proz. Lösung von Argent. nitr., 4—5 Stunden bei 50°.
5. Pyrogallus-Formalinlösung (Pyrogall. 3,0, Formalinlösung [10 Proz.] 5,0, Aq. dest. 100,0), 4—10 Stunden bei 50°.
6. 95-proz. Alkohol, Alkoh. abs., Xylol, Paraffin.

Die Nachfärbung der imprägnierten Schnitte ist, wie zuerst Buschke & Fischer hervorgehoben haben, entbehrlich. Für das Studium der histologischen Veränderungen leistet sie unter Umständen gute Dienste. Hübschmann bekam namentlich mit Thionin in konzentrierter wäßriger Lösung sehr schöne Präparate; Simmonds empfiehlt Safranin. In denjenigen Fällen jedoch, wo es vornehmlich darauf ankommt, Zahl und Verbreitung der Spirochäten festzustellen, gibt die einfache Silberbehandlung ohne jede Nachfärbung die besten Resultate. Versé erhielt besonders elegante Bilder, wenn er die imprägnierten Schnitte mit einer 10—15-proz. Lösung von Natriumthiosulfat differenzierte. Vorhergehende kurze Behandlung mit einer stark verdünnten gelbbräunlichen Jodjodkaliumlösung erwies sich dabei als vorteilhaft. Winkler färbt mit Kristallviolett nach.

Statt der Silberimprägnierung hat man auch eigentliche Färbemethoden zur Schnittbehandlung versucht.

Schmorl wendet die Giemsamethode zur Darstellung der Spir. pallida in Schnittpräparaten nach folgendem Verfahren an: Fixierung in Formalin (die käufliche Lösung zehnfach verdünnt), dünne Gefrierschnitte von dem nicht ausgewässerten Material, Auffangen in Aq. dest. oder Formalin, Färbung nach Giemsa, 12—24 Stunden. Nach kurzem Abspülen in Aq. dest. oder auch direkt Uebertragung in eine konzentrierte Lösung von Kalialaun und nach ganz kurzem Aufenthalt weiter in Aq. dest., dann Einschluß in Glyzeringelatine oder Zedernholzöl oder neutralem Kanadabalsam.

Das Verfahren gelingt in einigen Fällen, scheint aber nicht zuverlässig genug zu sein.

Gottberg hat für Hühnerspirochäten und Recurrensspirochäten die Schnittfärbung mittels Eisenalaun und Hämatoxylin bewährt gefunden. Versuche mit der Spir. pallida scheinen bisher nicht vorgenommen zu sein. Bezüglich der Methode vgl. S. 840.

Das Aussehen der Spirochäten in Schnitten bei Anwendung der Silbermethode unterscheidet sich etwas von dem in Ausstrichpräparaten (vgl. Tafel I, II u. IV). Die Spirochäten erscheinen wesentlich dicker und kräftiger und heben sich als schwarzbraune oder tiefschwarz tingierte Elemente sehr deutlich von dem gelbbräunlichen Untergrunde bzw. von der Kontrastfarbe des Gewebes ab. Ihre Erkennung ist dementsprechend erheblich leichter. Sie zeigen deutlich die charakteristische Spirochätenform. Eine Verwechslung mit anderen Gewebselementen, wie Fibrin, Bindegewebsfasern oder der-

gleichen (Omeltschenko) ist nur bei ganz oberflächlicher Betrachtung möglich. Wenn Saling, W. Schultze und Siegel allen Ernstes die Behauptung aufstellten, daß die in Schnittpräparaten nachweisbaren „Silberspirochäten" nur auf Täuschung beruhen und in Wirklichkeit gar keine Spirochäten, sondern diskontinuierlich gefärbte und spiralig geschrumpfte Nervenfibrillen seien, so sind sie damit selbst einem unbegreiflichen Irrtum zum Opfer gefallen. Es hätte der Widerlegung, die ihnen von Benda, Mühlens, Gierke, Bab, Flexner u. a. gründlich zuteil geworden, eigentlich kaum bedurft.

Die meisten Untersucher stellen fest, daß in Schnittpräparaten die Zahl der Spirochäten in der Regel eine weit größere ist, als die von dem gleichen Material hergestellten Ausstrichpräparate vermuten lassen. Wenigstens scheint dies für den Fall der kongenitalen Syphilis zuzutreffen. Auch für diagnostische Zwecke dürfte daher die Schnittmethode bei der visceralen Syphilis in erster Linie in Betracht kommen (Roscher, Buschke & Fischer, Beitzke u. a.).

Kongenitale Syphilis.

Das Verständnis für die Beziehungen der Spir. pallida zu den syphilitischen Gewebsveränderungen ist ganz besonders durch das Studium der hereditären Syphilis gefördert worden. Die hier erhaltenen Befunde seien daher vorangestellt.

Durch die Untersuchungen von Bertarelli, Levaditi und seinen Mitarbeitern Sauvage, Salmon und Manouélian, durch Buschke & Fischer, Gierke, Paschen, Ravaut & Ponselle, Frohwein, Bosc, Hübschmann, Beitzke, Versé, Simmonds, Schlimpert, E. Fränkel, Reuter, Danziger, Entz, Sakurane, Mühlens, Thomsen & Chievitz, Schmorl, Meyer, Hedrén, Bab, Benda, Trinchese u. a. ist gezeigt worden, daß die Spir. pallida fast in allen Organen hereditär-syphilitischer Föten angetroffen werden kann. Sie findet sich in mehr oder minder großer Zahl in Schnittpräparaten von Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Muskeln, Herzmuskel, ferner im Knochenmark und Periost, namentlich im Bereich der ganzen Epiphysenzone, bei osteochondritischen Veränderungen, im Blut, in der Haut, im Grunde von Pemphigusblasen, in meningitischen Entzündungsherden usw. Auf ihr Vorkommen in Magen- und Darmschleimhaut ist besonders durch E. Fränkel, Versé und Simmonds hingewiesen worden; in Pankreas und Schilddrüse wurde sie von Gierke, Hübschmann, Schlimpert, Simonds u. a. aufgefunden, in der Parotis von Faroy; von Schlimpert wurden die Spirochäten außerdem im Mesenterium, in Mesenterialdrüsen, Gallenblase, Duct. choledochus, Zunge, Wangen- und Rachenschleimhaut, Tonsillen, Thymus, von Simmonds in Hirn, Rückenmark, Ovarien, Uterus, Hoden, Prostata, Harnblase nachgewiesen. Auch im Auge, sowohl in der Iris (Sabrazès & Dupérié) als in der Cornea (Stephenson), findet sich die Pallida. Ihre Anwesenheit in den gummösen Produkten der kongenitalen Lues, und zwar in Leber, Lungen- und Darmwand ist durch Hoffmann, Babes & Mironescu, E. Fränkel, Reuter und Shaw beobachtet worden. Kaum ein einziges Organ bleibt somit von der Spirochätenansiedelung verschont. Demgegenüber ist durch viele Kontrolluntersuchungen festgestellt, daß im Körper nichtsyphilitischer Föten die Spir. pallida niemals vorkommt. So hat namentlich Simmonds in 22 Fällen bei mazerierten

Föten bzw. nicht-syphilitischen Säuglingen, die weder intra vitam noch bei der Autopsie Zeichen von kongenitaler Syphilis aufgewiesen hatten, ausnahmslos die Abwesenheit von Spirochäten konstatiert. Auch Beitzke erhielt bei seinen Kontrolluntersuchungen völlig negative Resultate.

Nicht in jedem einzelnen Falle sind die Spirochäten gleichmäßig durch den ganzen Körper verbreitet und etwa in allen Organen anzutreffen. Das letztere kann zwar gelegentlich vorkommen, so daß die Spirochäteninvasion nahezu septikämischen Charakter trägt, doch sind es häufig nur einige Stellen und Organe, an denen man die Spirochäten lokalisiert findet. Bei totgeborenen Föten scheint die Zahl der Spirochäten gewöhnlich eine größere zu sein, als bei Kindern, die erst nach der Geburt sterben. In erster Linie pflegt, wie schon Levaditi hervorgehoben hat, die Leber von Spirochäten befallen zu werden, ebenso Magen- und Darmschleimhaut; in den Randpartien der Darmgeschwüre finden sie sich oft massenhaft (E. Fränkel); dann pflegen Lungen, Nebennieren und Haut reiche Mengen von Spirochäten zu enthalten; ebenso scheinen sie sich in den Ovarien mitunter in enormer Zahl anzusiedeln (Levaditi & Sauvage, Bab, Grouven u. a.), während in anderen Organen der Spirochätenreichtum gewöhnlich ein geringerer und wechselnder ist. Daß gerade die Leber bei kongenital syphilitischen Kindern die größten Mengen von Spirochäten enthält, dürfte sich, wie Levaditi, Gierke, Beitzke u. a. darlegen, einfach aus den pathogenetischen Verhältnissen erklären, da die Spirochäten mit dem Nabelvenenblut in die Frucht gelangen, also zunächst ihren Weg in die Leber nehmen. Nach Versé scheinen auch in den Knochen, namentlich in der blutreichen Zone des verkalkten Knorpels, die Spirochäten zu den regelmäßigen Befunden zu gehören. Weniger befallen werden in der Regel Milz, Lymphdrüsen, auch Thymus.

Die Verbreitung der Spirochäten entspricht im allgemeinen den sichtbaren pathologischen Veränderungen. Das gilt nicht sowohl von dem Vorkommen der Spirochäten in verschiedenen Organen, als auch ganz besonders von ihrer Lokalisation innerhalb eines und desselben Organs. Meist ist der enge Zusammenhang zwischen den histologischen Veränderungen und der Zahl und Verteilung der Spirochäten unverkennbar. Man findet die Spirochäten in den erkrankten Organen und Gewebspartien unter Umständen in ganz enormen Mengen. Es ist indessen bemerkenswert, daß auch scheinbare Abweichungen von dem Parallelismus zwischen pathologischem Prozeß und Spirochätenbefund vorkommen. So können die Spirochäten bei hochgradigen Gewebsveränderungen mitunter vermißt werden und umgekehrt an solchen Stellen, die normale histologische Verhältnisse aufweisen, zahlreich vorhanden sein. Der letztere Umstand bietet kaum etwas Auffälliges und spricht in keiner Weise etwa gegen die spezifisch-ätiologische Bedeutung der Spir. pallida. Bei der offenbar sehr langsamen und schleichenden Giftwirkung der Spirochäten ist es ohne weiteres erklärlich, daß ihre Ansiedelung oft schon festgestellt werden kann, ehe sich an der betreffenden Stelle pathologische Veränderungen entwickelt haben. Andererseits gehen die Spirochäten unter dem Einfluß einer Zellreaktion allmählich zugrunde, so daß man sie bei sehr weit vorgeschrittenen, mit Gewebszerstörung einhergehenden Läsionen schließ-

lich überhaupt nicht mehr findet. Auf Grund sorgfältiger Untersuchung eines sehr reichhaltigen Materials gelangt Versé sogar zu dem scheinbar paradoxen Ergebnis, daß die Spir. pallida an denjenigen Stellen, die am stärksten syphilitisch verändert sind, fehlt, dagegen in gesunden Organen in reichster Zahl anzutreffen ist.

Was die Beziehungen der Spir. pallida zu den histologischen Veränderungen bei der kongenitalen Syphilis im einzelnen angeht, so bevorzugen die Spirochäten, entsprechend dem Charakter des syphilitischen Prozesses, die Wandungen der Blut- und Lymphgefäße, sowie das interstitielle Bindegewebe. Sie finden sich oft in der bindegewebigen Kapsel der Organe, von wo sie mit den Bindegewebszügen in das Innere des Organs eindringen. Man sieht die Gefäße und Kapillaren vielfach schon mit schwacher Vergrößerung von dichten, schwarzen Massen umkränzt, die sich bei der Untersuchung mit stärkerem System als Anhäufungen zahlloser Spirochäten erweisen. Gelegentlich sieht man Spirochäten auch frei im Lumen der Gefäße liegen. In der spezifisch veränderten Aorta und Pulmonalarterie (Rach & Wiesner), in der Adventitia der erkrankten Piagefäße (Ranke) usw. sind sie gleichfalls anzutreffen. Bei weiter vorgeschrittenen Stadien dringen die Spirochäten alsdann in das eigentliche Parenchym der Organe ein.

Die extracelluläre Lagerung der Spirochäten muß in Schnittpräparaten, ebenso wie in Ausstrichpräparaten (s. S. 765), nach allgemeiner Erfahrung als Regel angesprochen werden, wenn man ihnen auch hin und wieder im Innern von Zellen begegnet. Namentlich hebt Levaditi hervor, daß die Spirochäten in das verhältnismäßig unversehrte Protoplasma der Leber- und Nierenepithelien, sowie in die Zellen der Nebennierenkapseln und wahrscheinlich auch in die der Schweißdrüsen eindringen können. Dies ist auch von anderer Seite bestätigt worden (Gierke, Frohwein, Versé u. a.). Ebenso sind phagocytäre Vorgänge von den französischen Forschern (Levaditi und seinen Mitarbeitern) wiederholt, ganz besonders bei der weißen Pneumonie, beobachtet und als Ausdruck der Verteidigung des Organismus gedeutet worden. Daß Milz und Lymphdrüsen gewöhnlich relativ arm an Spirochäten sind, wird gleichfalls von ihnen auf die Wirkung der Makrophagen zurückgeführt. Jedenfalls dürfte diese Ansicht insofern zu Recht bestehen, als zweifellos in den lymphatischen Drüsenapparaten des Organismus die Spirochäten ziemlich rasch zugrunde gehen. Von Rabinowitsch wird die Beteiligung der Phagocyten an der Spirochätenvernichtung entschieden bestritten. Gierke möchte, ebenso wie Versé, die Frage, ob die Spirochäten aktiv in den Zellleib eindringen oder durch Phagocytose aufgenommen werden, unentschieden lassen. Beide Möglichkeiten kommen vielleicht vor, und man wird bei den polynukleären Leukocyten mehr an phagocytäre Wirkungen, bei den Parenchymzellen und Epithelien an eine selbständige Einwanderung der Spirochäten zu denken haben. Schaudinn, Bandi & Simonelli u. a. sprechen sich für einen echten Zellparasitismus aus. Wie bei der kongenitalen ist auch bei der erworbenen Lues die intracelluläre Lagerung der Spirochäten gelegentlich festzustellen (Schaudinn u. v. a.).

Es gewinnt somit den Anschein, als ob bei der fötalen Spirochäteninvasion die Infektionserreger vom Blutwege aus durch die Gefäßwandungen in das perivaskuläre Bindegewebe

eindringen, wo sie sich zunächst stark vermehren. Von hier befallen sie alsdann das eigentliche Parenchym der Organe, um schließlich unter dem Einfluß einer Zellreaktion (Phagocytose?) unterzugehen.

Besondere Berücksichtigung verdient in diesem Zusammenhang endlich noch das Verhalten der Spirochäten in der Placenta von Müttern hereditär-syphilitischer Kinder. Untersuchungen dieser Art sind von Paschen, Schaudinn, Ménétrier & Rubens-Duval, Wallich & Levaditi, Nattan-Larrier & Brindeau, Mucha & Scherber, Hübschmann, Simmonds u. a. angestellt worden, die sämtlich das äußerst spärliche Vorkommen der Spir. pallida in syphilitischen Placenten bestätigen. Einige Autoren haben sich hierbei der Ausstrichmethode bedient, während die meisten ihre Studien an Schnittpräparaten vornahmen. So konnten Wallich & Levaditi bei 13 syphilitischen Placenten nur einmal Spirochäten auffinden, und zwar waren sie in der Schleimhaut der Zotten lokalisiert, um die Zottenkapillaren und in der Wand der placentaren Verzweigungen der Nabelschnurgefäße. Auch Nattan-Larrier & Brindeau erhoben ähnliche Befunde und konstatierten die Anwesenheit der Spirochäten in der mütterlichen Placenta, wo sie teils im Protoplasma der oberflächlichen Epithelien, teils zwischen den Epithelien anzutreffen waren. Hübschmann sah gleichfalls vereinzelte Spirochäten im Zottengewebe der Placenta, etwas zahlreicher im mütterlichen Teil, sowohl intra- wie intercellulär, fand sie aber außerdem in der Nabelschnur, und zwar spärlich in den Wandungen der Arterien, reichlicher im Blut der Vene. Auch von anderer Seite wurden Spirochäten in der Wand der Nabelschnurgefäße nachgewiesen (Bab, Sakurane, Frohwein u. a.). Dagegen wird von der Mehrzahl der Untersucher angegeben, daß die Spirochäten sich vorwiegend oder ausschließlich in den fötalen Zellen finden (Mohn, Gräfenberg, Pauli u. a.), und auch Schaudinn vermißte sie stets im mütterlichen Teil der Placenta. So konnte Mohn bei 16 syphilitischen Placenten 6mal Spirochäten nachweisen, und zwar lediglich im fötalen Anteil, vor allem in den Zotten, nie in der Placenta materna und den intervillösen Räumen. Von 15 Nabelschnuren erhielt Mohn 7 positive Befunde, darunter 5mal in der Vene allein, 2mal in beiden Gefäßen; die Spirochäten lagen zumeist in der aufgelockerten Media, in einigen Schnitten auch im Gefäßlumen selbst. Die Eihäute waren stets frei von Parasiten (3 Fälle). In der Nabelschnur waren Spirochäten nur dann vorhanden, wenn die Syphilis bei dem Kind Erscheinungen gemacht hatte. Nach Mohn weist alles darauf hin, daß die Spirochäteninvasion ihren Weg vom Fötus durch die Nabelschnur in die Placenta nimmt, wobei die Parasiten entweder schon aus dem Ovulum stammen oder aber in den ersten Monaten von der Mutter auf den Fötus übergegangen sind und sich hier angesiedelt und vermehrt haben. Auch Trinchese gelangt auf Grund der sorgfältigen Durchmusterung zahlreicher Schnittpräparate von 100 Placenten zu einer ähnlichen Anschauung. In keinem Falle erwies sich das Kind spirochätenhältig, ohne daß nicht auch die Placenta mehr oder weniger Spirochäten gezeigt hätte, doch war die Zahl der Spirochäten im allgemeinen gering. Für die Annahme Paulis, daß die Placenta eine vernichtende Wirkung auf die Spirochäten ausübe, liegen nach Trincheses Ansicht keinerlei Beweise vor. Ueber die Herkunft der in den Placenten gelagerten

Spirochäten gibt Trinchese folgende Erklärung: Das Blut des Kindes ist spirochätenhaltig; der Blutstrom bewirkt die Verbreitung der Spirochäten, weshalb auch die blutreichen Organe besonders große Spirochätenmengen zu enthalten pflegen. Hier erfolgt Ansiedelung und Vermehrung, worauf die Spirochäten durch die Nabelschnurarterien in die Placenta gelangen und sich auf der sehr ausgedehnten Fläche des Placentargefäßsystems verteilen. Sie dringen dann, wie auch von Bab und Gräfenberg festgestellt, durch die Wandungen der Gefäße. Im Zottenstroma bleiben die Spirochäten wahrscheinlich am längsten liegen, gelangen vom Innern der Zotten vermöge ihrer Eigenbewegung zu dem Syncytium und rufen hier Epithelwucherungen hervor. Trinchese nimmt ebenso wie Mohn und Baisch an, daß die Frucht von der Mutter auf hämatogenem Wege infiziert wird, daß also die im Kinde so zahlreich vorhandenen Spirochäten aus dem mütterlichen Blute stammen, indem sie in den intervillösen Raum der ersten Zotten und später in den der Placenta gelangen, an den Zotten haften bleiben, in das Innere eindringen und schließlich von dem kindlichen Kreislauf aufgenommen werden. Die eigenartige Verteilung der Spirochäten in der Placenta, sowie die Uebereinstimmung von positivem Spirochätenbefunde beim Kinde und positiver Wassermannscher Reaktion bei der Mutter, wie sie fast ausnahmslos besteht, bilden die Grundlage für diese Anschauung. Eine kongenitale Uebertragung durch Infektion des Ovulum, wie sie Mohn für möglich hält, betrachtet Trinchese als ausgeschlossen. Daß tatsächlich die mütterlichen Spirochäten die Placenta zu durchdringen und den Fötus zu infizieren vermögen, lehrt die Beobachtung von Frieux & Mauriac, wonach eine während der Gravidität mit Lues infizierte Frau $2^1/_2$ Monate später ein mazeriertes Kind mit zahlreichen Spirochäten gebar. Auch alle übrigen serologischen und bakteriologischen Untersuchungen der letzten Jahre sprechen übereinstimmend dafür, daß für die Spirochäteninfektion des Fötus der mütterliche Organismus die Infektionsquelle abgibt (Bauer, Rietschel, Baisch, Wechselmann, Stroscher, Zieler u. a.). Sie bestätigen, daß das Collessche Gesetz (Immunität der Mütter syphilitischer Kinder) und das Profetasche Gesetz (Immunität der Kinder syphilitischer Eltern) auf latenter syphilitischer Infektion dieser Mütter und Kinder, nicht auf Immunität beruhen.

Erworbene Syphilis.

Auch bei der erworbenen Syphilis hat man mittels der Schnittmethode, zumeist nach dem Verfahren von Levaditi, die Lagerung der Spirochäten im Gewebe genauer untersucht. Buschke & Fischer, Burnet & Vincent, Queyrat & Levaditi, Levaditi & Manouélian, Mucha & Scherber, Thibierge, Ravaut & Le Sourd, Blaschko u. a. beschäftigten sich mit Primäraffekten; syphilitische Papeln wurden von Bertarelli & Volpino, Queyrat & Levaditi, Rille, Ehrmann, Vörner, Schaudinn, Plaques von Thibierge, Ravaut & Le Sourd untersucht. Hoffmann & Beer studierten die Verbreitung der Spirochäten in einem orbikulären Syphilid, Veillon & Girard, sowie Schaudinn in Roseolenschnitten, Doutrelepont & Grouven, Hoffmann, Feldmann, Blaschko in tertiären Produkten. Noguchi entdeckte sie im Zentralnervensystem bei Paralyse und Tabes.

Die Beobachtungen und Schlußfolgerungen, die sich aus dem Studium der hereditären Syphilis ergeben haben, bieten uns zugleich Anhaltspunkte für das Verständnis der bei der erworbenen Syphilis erhobenen Befunde. Auch hier verhalten sich, wie bereits die mit der Ausstrichmethode gewonnenen Ergebnisse gelehrt haben, die verschiedenen Krankheitsprodukte zunächst hinsichtlich ihres Spirochätengehaltes nicht ganz gleichmäßig. Die Spirochäten finden sich am zahlreichsten in frischen Eruptionen oder aber an solchen Stellen, wo sie dem direkten Einfluß der Lymphocyten, wie überhaupt der schädigenden Wirkung zelliger Elemente bis zu einem gewissen Grade entzogen sind, z. B. zwischen den abgehobenen Epithelien. Wenn auch eine so massenhafte Ansiedelung wie in den Organen hereditär syphilitischer Kinder hier gewöhnlich nicht vorkommt, so kann man doch in Sklerosen, Plaques und nässenden Papeln oft die Spir. pallida in reicheren Mengen antreffen, und zwar in einer den pathologischen Veränderungen entsprechenden Verbreitung. Dagegen sind in den geschwollenen Lymphdrüsen die Spirochäten meist nur in spärlicher Zahl vorhanden.

In dem Primäraffekt sind die frei zutage liegenden ulzerierten Teile gewöhnlich frei von Spirochäten; zum mindesten finden sie sich hier außerordentlich selten und nur spärlich. Der normale Epithelüberzug von Primäraffekten kann nach Buschke gelegentlich Spirochäten enthalten, doch ist ihr Sitz vor allen Dingen in den tieferen Schichten des Gewebes, im Bereich der Infiltration. Die Verteilung ist hier keine gleichmäßige, und während sie an einer Stelle vor allem im Bindegewebe, in den Gewebslücken, in den Wandungen und im Lumen der Lymph- und Blutgefäße, zwischen den Epithelien und auch zwischen den Infiltratzellen in zahlloser Menge anzutreffen sind, fehlen sie an anderen Stellen fast vollkommen. Nach Blaschko beruht dies darauf, daß in jedem Primäraffekt immer nur ein Hauptspirochätenherd vorhanden ist, von größerer oder kleinerer Ausdehnung, der ganz von Spirochäten erfüllt ist und von dem aus die Weiterverbreitung alsdann auf dem Wege der Lymph- und Blutgefäße erfolgt. Hierbei erzeugen sie nach Ehrmann eine Wucherung der Blutkapillaren und der Bindegewebszellen, sowie eine Leukocytenauswanderung aus den neugebildeten Gefäßen, die einen Infiltratmantel um die Lymphbahnen bildet. Von besonderem Interesse sind die von Queyrat & Levaditi, Mucha & Scherber, sowie namentlich von Hoffmann & Beer und Ehrmann vorgenommenen Untersuchungen der Lymphbahnen und der regionären Lymphdrüsen bei Primäraffekten. Hiernach finden sich die Spirochäten zwar in den Lymphspalten und Lymphgefäßen der Initialsklerose in mehr oder minder reicher Zahl, freiliegend und von typischer Form, sind dagegen in dem weiteren Verlauf der Lymphstränge nur an einzelnen Stellen nachweisbar, und zwar in dem peri- und endolymphangitischen gewucherten Bindegewebe, meist von unregelmäßiger, degenerierter Gestalt (Ehrmann). Auch in den Lymphdrüsen ist die Verteilung der Spirochäten gewöhnlich eine ungleichmäßige; in der Rinde sind sie am zahlreichsten vorhanden, die Wandungen der kleinen Blutgefäße enthalten große Mengen (Hoffmann & Beer). Wichtig ist auch die Beobachtung Levaditis, daß schon bei ganz jungen Primäraffekten die Spir. pallida im Lumen der Blutgefäße nachgewiesen werden kann. Das gleiche fand Blaschko.

Genau wie bei der kongenitalen Syphilis folgen somit offenbar auch in den Produkten der erworbenen Lues die Spirochäten wesentlich dem Lauf der Lymph- und Blutgefäße, deren Wandungen sie durchwandern, um sich alsdann in dem perivaskulären Bindegewebe festzusetzen und von hier aus in die weitere Umgebung vorzudringen. Möglich auch, daß nach den Beobachtungen von Ehrmann, der bei einer Initialsklerose die Spirochäten in den Nerven des Präputiums, und zwar nicht nur im Innern der Nervenscheide, sondern auch im Nervenbündel selbst, zwischen den Nervenfasern, nachweisen konnte, eine Verbreitung der Spirochäten längs der Nervenbahnen erfolgt.

In sekundären Hauteffloreszenzen ist die Verteilung der Spirochäten gleichfalls eine unregelmäßige (Vörner, Tièche u. v. a.). Sie finden sich auch bei trockenen Eruptionen mitunter bis in die oberen Epithellagen hinein (Tièche). Meist aber lassen sich ihre Beziehungen zu den perivaskulären Infiltrationen erkennen. Besonders klar treten diese Verhältnisse bei der Untersuchung von Roseolenschnitten zutage; die Roseolen sind als embolische Herde charakterisiert, indem die Spirochäten sich vorwiegend in den erweiterten Kapillarschlingen der Hautpapillen und, nach Durchwanderung der Gefäßwand, in dem umgebenden Bindegewebe nachweisen lassen (Veillon & Girard, Schaudinn). Die Veränderungen des Hautpigments, wie sie unter dem Einfluß der Spirochäteninfektion eintreten und sich meist in einer Pigmentatrophie (Leukoderma) äußern, beruhen nach E. Hoffmann, Lipschütz u. a. auf einer spezifischen Wirkung der Spirochäten (eines spezifischen Spirochätengiftes?), während Levaditi sie einfach mit den Gefäßveränderungen in Verbindung bringen will.

In weiterer Uebereinstimmung mit den Befunden bei hereditär syphilitischen Föten verschwinden auch bei der erworbenen Syphilis die Spirochäten, sobald der pathologisch-anatomische Prozeß stärker vorgeschritten ist und zu Gewebszerfall geführt hat. So ist es vielleicht verständlich, wie Versé hervorhebt, daß in den Veränderungen der tertiären Periode oder bei der Syphilis maligna oder auch bei der im Frühstadium auftretenden Arteriitis syphilitica die Spirochäten in der Regel nicht mehr angetroffen werden und höchstens in der noch verhältnismäßig frischen Grenzzone in ganz spärlichen Exemplaren nachweisbar sind. In Schnittpräparaten ist bei tertiären, im besonderen gummösen Affektionen meist vergeblich nach Spirochäten gesucht worden (Bertarelli, Versé u. a.), nur vereinzelte positive Befunde von Doutrelepont & Grouven, Hoffmann & Feldmann, Blaschko sind bekannt geworden. Wright & Richardson berichten über 5 Fälle von syphilitischer Aortitis, darunter einen mit Aneurysma, in denen sie Spirochäten nachzuweisen vermochten, und zwar hauptsächlich in der verdickten und sklerosierten Intima. Aehnliche Befunde bei Hellerscher Aortitis erhoben Reuter, Schmorl, Schaudinn, bei Arteriitis cerebralis Benda und Strasmann; Sézary fand in kleinen Gummata der äußeren Gefäßwand der Art. fossae Sylvii Spirochäten, und Beitzke beschreibt die Spirochätenverbreitung in einem Falle von knötchenförmiger syphilitischer Leptomeningitis. Im übrigen sind Angaben über gelungenen Spirochätennachweis in den inneren Organen erwachsener, mit den Zeichen erworbener Syphilis verstorbener Personen äußerst selten. Schaudinn fand die

Pallida in den Randpartien eines Lebergummis, E. Hoffmann, sowie Jacquet & Sézary fanden sie in der Nebenniere.

3. Experimentelle Tiersyphilis.

Infektionsversuche, wie sie in früherer Zeit gelegentlich einmal an Menschen ausgeführt worden waren, konnten natürlich unmöglich die Grundlage systematischer Experimente abgeben. Für das Studium der Infektionsbedingungen und der Immunität ließ sich lediglich auf dem Wege des Tierexperimentes eine befriedigende Lösung erwarten, und es darf daher als ein höchst bedeutsamer Fortschritt bezeichnet werden, daß es schließlich gelungen ist, der Syphilisinfektion sehr zugängliche Tierarten im Affen und Kaninchen nachzuweisen.

Lebensfähigkeit und Virulenz der Spir. pallida.

Nur solches Impfmaterial, das die Spirochäten in lebensfähigem Zustande enthält, vermag Infektionen auszulösen. Neisser glaubt, daß die Beweglichkeit der Spirochäten zugleich auch ihre Virulenz anzeigt. Jedenfalls ist nach Möglichkeit stets frisches Material für Infektionsversuche zu verwenden. Alle Veränderungen und Eingriffe, welche die Spirochäten zu schädigen geeignet sind oder sie beseitigen, heben die Infektionsmöglichkeit auf.

Daß die Aufbewahrung allein, mit und ohne Luftzutritt, schon genügt, um die Spirochäten ihrer Beweglichkeit und Lebensfähigkeit zu berauben, wurde bereits an früherer Stelle erwähnt (vgl. S. 748). Mit Spirochäten, die in Präparaten, zwischen Objektträger und Deckglas, luftdicht abgeschlossen 48 Stunden aufbewahrt worden waren, gelang es E. Hoffmann nicht mehr, Affen zu infizieren. Bei vorsichtiger Aufbewahrung etwas größerer Stücke in feuchtem Zustande bleibt die Lebensfähigkeit mitunter 12—24 Stunden, ja selbst länger erhalten (Flexner, Truffi u. a.). Für Primäraffekte und breite Kondylome konstatierte Neisser eine Haltbarkeit des Virus von 6—10 Stunden, für Organgemische von Affen eine solche von 3 Stunden. Salmon fand in einem Falle die Infektiosität menschlichen Materials nach 6 Stunden erloschen. Organe von kongenitaler Syphilis scheinen lebende und bewegliche Spirochäten bisweilen eine Reihe von Tagen zu beherbergen (Neisser, Gastou). Auch unter natürlichen Verhältnissen, d. h. bei Berührung mit syphilitischen Sekreten des Menschen (Speichel, Belag von Plaques muqueuses) können gewisse Gebrauchsgegenstände, wie Trinkgläser, Badeschwämme usw., lebensfähige Spirochäten so lange enthalten, als keine Eintrocknung erfolgt (Scheuer, Gastou & Commandon, Pinkus u. a.). Durch Trocknung werden spirochätenhaltige Flüssigkeiten oder Gewebe ihrer Virulenz beraubt (Neisser u. a.), ebenso zerstören höhere Temperaturen das Virus (Metschnikoff, Landsteiner & Mucha, Hertmanni u. a.); einstündiges Erhitzen auf 51° und schon halbstündiges Erhitzen auf 48° hebt die Infektiosität syphilitischen Materials sofort völlig auf, ohne daß sich vorher etwa eine Abschwächung des Virus bemerkbar machte. Auch gegen niedrige Temperaturen erweisen sich die Spirochäten als äußerst empfindlich (Metschnikoff); ein dreistündiger Aufenthalt bei 10° und ein 20-stündiger im Eisschrank macht nach Neissers

Feststellungen das Virus zur Verimpfung unbrauchbar. Nach Blumenthal hebt kurzes Einfrieren im Frigoapparat die Virulenz nicht auf.

Ueber die Einwirkung chemischer Substanzen vgl. die Abschnitte „Allgemeines“ und „Chemotherapie und Immunität“. Hier sei nur kurz hervorgehoben, daß einige Stoffe, wie Glyzerin (Metschnikoff, Neisser), schwache Chininlösung, Erythrosinlösung (1:1000) etc. (Neisser) bei Einwirkung von $^1/_2$—1 Stunde das Virus noch wirksam lassen. Durch die gewöhnlichen Desinfizientien werden Spirochäten rasch abgetötet (Eisner, Hertmanni).

Filtrate syphilitischen Materials sind ohne jede Virulenz. Daß das Kontagium der Syphilis das Filter nicht zu passieren vermag, war bereits früher durch Selbstversuche von Klingmüller & Baermann festgestellt worden. Das gleiche zeigte Metschnikoff am Schimpansen. Casagrandi & de Luca impften sechs Personen durch Skarifikationen der Haut und intramuskuläre Injektionen mit Filtraten von Primärsklerosen. Es traten in keinem Falle örtliche Impfreaktionen ein, wohl aber erkrankten später zwei dieser Individuen, die sich einer Infektion aussetzten, an Syphilis. Auch nach den Erfahrungen von Uhlenhuth & Mulzer gibt filtriertes, spirochätenfreies Material niemals positiven Impfeffekt. Daß Jancke bei Durchpressen von Organextrakt eines syphilitischen Fötus durch ein Chamberlandfilter in einem Falle bei einem Affen ein positives Resultat (Augenbrauen) erzielt haben will, sei als Ausnahmefall erwähnt; zwei Versuche mit Primäraffekten fielen auch bei ihm negativ aus. Noguchi konstatierte bei seinen Kulturversuchen gleichfalls die Unfiltrierbarkeit des syphilitischen Virus.

Syphilis der Affen.

Schon früher waren Versuche angestellt worden, Syphilis auf Affen zu übertragen, doch waren die Resultate so unbestimmt, daß man ihnen irgendwelche Bedeutung nicht beimessen konnte. So beobachtete Klebs, der im Jahre 1879 Material von syphilitischen Schankern auf einen Affen verimpfte, 6 Wochen später eine papulöse Eruption an verschiedenen Körperstellen. Neumann (1882) beschrieb bei Affen nach Syphilisimpfung Knötchenbildung an verschiedenen Hautstellen. Martineau & Hamonic impften einen Makaken, der nach 4 Wochen mit zwei harten Schankern an dem Praeputium reagierte und auch in der Folgezeit noch syphilitische Allgemeinerscheinungen dargeboten haben soll. Sperk stellte in den Jahren 1886 und 1888 an 46 Affen verschiedener Art Uebertragungsversuche an, konnte aber nur in ganz wenigen Fällen papulöse Impfeffekte, die zum Teil in Ulzeration übergingen, erzielen. M. Nicolle erhielt bei seinen 1893 im Institut Pasteur ausgeführten, aber nicht veröffentlichten Versuchen an verschiedenen Affen nur bei einer Makakenart typische Impfpapeln an den Augenbrauen. Andere Untersucher, wie Mossé, sowie Krishaber, A. Fournier & Barthelemy bekamen demgegenüber bei einer großen Zahl von Impfungen völlig negative Resultate.

Nach diesen vereinzelten und wenig beachteten Mitteilungen erbrachten Metschnikoff & Roux als die ersten den einwandfreien Beweis, daß man imstande ist, die Syphilis mit Erfolg auf Affen zu übertragen, hier die charakteristischen Veränderungen, wie beim Menschen, entstehen zu lassen, und endlich auch mit Hilfe der so erzeugten Produkte bei weiteren Affen wiederum Syphilis hervorzurufen. Die ersten Versuche wurden an einem etwa 2 Jahre alten weiblichen Schimpansen (Troglodytes niger) ausgeführt. 26 Tage nach der Impfung trat an der Infektionsstelle (Praeputium clitoridis) ein kleines

durchsichtiges Bläschen auf, dessen Umgebung alsdann deutlich indurierte; die benachbarten Lymphdrüsen schwollen an, und einen Monat später, 56 Tage nach der ersten Infektion, konnten am Bauche, am Rücken und an den Oberschenkeln eine Reihe von papulösen Effloreszenzen beobachtet werden. Hierzu gesellte sich allmählich Schwellung sämtlicher Lymphdrüsen und der Milz. Ein zweiter Schimpanse, der mit syphilitischem Material des ersten Tieres infiziert wurde, wies 35 Tage später Schankerbildung und Drüsenschwellung auf. Diese fundamentale Feststellung ist dann späterhin von Metschnikoff & Roux, sowie von anderen Forschern durch zahlreiche Tierexperimente bestätigt, zugleich aber auch dahin erweitert worden, daß nicht nur Schimpansen und sonstige anthropoide Affen, sondern auch die meisten niederen Affenarten der syphilitischen Infektion zugänglich sind.

So konnte fast zu gleicher Zeit schon Ch. Nicolle von der erfolgreichen Verimpfung syphilitischen Materials auf drei Makaken (sinicus) berichten, Hamonic erzielte gleichfalls bei einem Makaken (cynomolgus) ein positives Resultat, und Lassar erzeugte bei zwei Schimpansen eine Impfsyphilis, die im großen und ganzen mit den von Metschnikoff & Roux geschilderten Erscheinungen übereinstimmte und nur in unwichtigen Einzelheiten (Inkubationszeit usw.) kleine Abweichungen aufwies. Dann aber haben Metschnikoff & Roux, sowie namentlich Neisser und seine Mitarbeiter (Baermann und Halberstädter) und Finger & Landsteiner an einem außerordentlich reichen Tiermaterial die experimentelle Affensyphilis zum Gegenstand sehr gründlicher und umfangreicher Forschungen gemacht.

Als Gesamtresultat aller dieser Untersuchungen kann zunächst festgestellt werden, daß bei zweckentsprechender Technik eine Uebertragung der Syphilis auf Affen so gut wie ausnahmslos gelingt. Eine Affenart, die sich der Syphilis gegenüber refraktär verhielte, dürfte bisher nicht gefunden sein. Nur ganz junge Individuen sollen, wie Metschnikoff angibt, mitunter refraktär sein. Von den höheren, anthropoiden Affenarten haben sich der Schimpanse, Orang-Utan, Gibbon (grau und graubraun) sehr empfänglich gezeigt, und von den niederen Affen die verschiedenen Makaken (M. rhesus, M. sinicus, M. cynomolgus, M. speciosus, M. nemestrinus, M. niger), Cynocephalen (C. hamadryas, C. mandril, C. babuin, C. sphinx), Cercopitheken (C. fuliginosus, C. ruber, C. sabaeus). Die Impfungen gehen bei niederen Affen im allgemeinen genau so gut und auch in der gleichen Form an, wie bei den höheren Arten. Eine geringere Empfänglichkeit der Makaken, Cynocephalen und Cercopitheken dokumentiert sich lediglich darin, daß zur Erzielung eines Impfeffektes große Virusmengen verwendet werden müssen, daß nur bestimmte Hautstellen auf die Inokulation reagieren und daß die entstehenden Primäraffekte gewöhnlich sehr arm an Spirochäten sind. Eine Generalisierung des Virus, in Form von Sekundärerscheinungen, die man ursprünglich bezweifelte, ist auch bei niederen Affen sicher erwiesen und wiederholt beobachtet.

Impftechnik.

Um bei Affen mit Sicherheit Syphilis zu erzeugen, ist es nötig, nicht zu geringe Mengen des Materials zu verwenden und möglichst

gründlich zu verimpfen. Am sichersten führt die kutane Infektion zum Ziel. Dabei ist es, wie zuerst von Neisser betont und später auch von allen andern Untersuchern anerkannt wurde, am zweckmäßigsten, tiefere Skarifikationen anzulegen, in die das Material, z. B. das mit der Pinzette gefaßte Gewebsstück, lange und sorgfältig und kräftig eingerieben werden muß. Je gründlicher dies geschieht und je größere Virusmengen in dieser Weise verarbeitet werden, um so prompter tritt der Erfolg ein. Neben der Skarifikation ist es auch empfehlenswert, kleine Hauttaschen in der Weise zu infizieren, daß man die Haut mit scharfen Hakenpinzetten an verschiedenen Stellen verletzt und hier nun das Material einreibt. Durch das unverletzte Epithel scheint eine Infektion nicht zu erfolgen; wenigstens verliefen Impfungen, die Neisser durch einfaches Einreiben von virulentem Material auf die Oberfläche von Tonsillen, Nasenschleimhaut und Conjunctiva von Affen versuchte, resultatlos.

Bei höheren Affen kann man die Impfung an jeder beliebigen Körperstelle mit Erfolg vornehmen, während bei niederen Affen das Gift nur an den Augenbrauen und Genitalien sicher haftet. Namentlich die erstere Stelle gibt so gut wie regelmäßig positive Impfresultate. Thibierge & Ravaut empfehlen bei Makaken den freien Lidrand als geeignetste Stelle für Syphilisimpfungen. Uhlenhuth & Mulzer erzeugten durch lokale Impfung typischen Primäraffekt des Penis und der Vorhaut. Gelegentlich kann zwar auch an anderen Hautstellen (Bauch und Schenkel), nach den Beobtungen von Finger & Landsteiner, die Impfung angehen, doch ist der Erfolg ein sehr inkonstanter. Auch läßt sich nach den Versuchen von Neisser, Baermann & Halberstädter das Haften des Syphilisgiftes bei niederen Affen nicht etwa dadurch begünstigen, daß man die Haut durch oberflächliche Verbrennung, Quetschung, Erzeugung granulierender Wundflächen usw. präpariert.

Subkutane Injektion virulentesten Materials soll nach Neisser Metschnikoff & Roux, Finger & Landsteiner u. a. wirkungslos bleiben, doch liegen aus neuerer Zeit gegenteilige Beobachtungen vor. Die positiven Befunde Siegels erscheinen nicht beweisend, wohl aber sah Baermann bei zwei niederen Affen, die subkutan in die Leistengegend geimpft worden waren, an Brust-, Bauch- und Oberschenkelhaut nach Haarausfall ein makulopapulöses Exanthem auftreten; Pallidanachweis wurde bei einem Tier mikroskopisch und durch Weiterimpfung erbracht. Tomasczewski hatte gleichfalls Erfolg. Er findet die subkutane Impfung der Augenlider am geeignetsten, derart, daß das Impfmaterial durch eine am äußeren Augenwinkel beginnende, ca. 3 cm lange Hauttasche in die Subcutis des Lides eingebracht wird. In der Regel sah er einen Primäraffekt direkt um das Impfmaterial herum entstehen; Sklerosen an der Einstichstelle sind verhältnismäßig selten. Intraperitoneale Impfungen und anscheinend auch intravenöse Injektionen bleiben ohne Erfolg (Pasini). Ebenso versagte in Neissers Versuchen die Infektion von der Cornea aus; hingegen erhielt Salmon bei der Hornhautimpfung eines Affen nach 33 Tagen spezifische Iritis mit Conjunctivitis und pericornealer Injektion. Auch nach Infektion der Conjunctiva palpebralis sah Salmon Verhärtung der Impfstelle und Schwellung der submaxillaren Lymphdrüsen auftreten. Hoffmann beobachtete nach

der Impfung in die vordere Kammer bei einem Affen das Auftreten einer Keratitis. Durch Hodenimpfung konnten HOFFMANN, LÖHE & MULZER an der Injektionsstelle typischen Primäraffekt hervorrufen; BUSCHKE & FISCHER scheinen gleichfalls syphilitische Hodeninfektion bei Affen erzielt zu haben, obwohl der Spirochätennachweis versagte.

Impfmaterial.

Gewöhnlich gibt das von Menschen und höheren Affen stammende syphilitische Material bessere Impfresultate, als das von niederen Affen. Nach der übereinstimmenden Ansicht von NEISSER, FINGER & LANDSTEINER u. a. ist allein die Virusmenge, d. h. der Spirochätengehalt der betreffenden Produkte, hierfür verantwortlich zu machen. Damit steht die Beobachtung in Einklang, daß die charakteristischen Erscheinungen der Impfsyphilis um so sicherer und schneller zur Entwickelung gelangen, je florider der Prozeß ist, von dem das Impfmaterial abgenommen wird. Daß das von niederen Affen stammende Virus an sich die gleiche Infektiosität besitzt, wie das von Menschen und höheren Affen, und nicht etwa ein abgeschwächtes Kontagium darstellt, wird später noch zu erörtern sein. Das gleiche gilt für das Kaninchenvirus.

Mit frischen Primäraffekten ist die Syphilis auf Affen unschwer zu übertragen, mit alten und abgeheilten Sklerosen weniger leicht oder gar nicht. Primäre Drüsen stellen ein gutes Impfmaterial dar, namentlich die frisch erkrankten peripheren Teile der Drüse (NEISSER, METSCHNIKOFF & ROUX). Auch mit den Sekundärdrüsen (Cubitaldrüsen), zur Zeit der Generalisierung des syphilitischen Virus, erhielten FINGER & LANDSTEINER intensive Impfeffekte. Sekundärerscheinungen (Kondylome, Plaques usw.) ergeben fast ausnahmslos ausgezeichnete Impfresultate. Mit Tertiärprodukten konnten zuerst FINGER & LANDSTEINER Affen infizieren. Sie benutzten Infiltrate von Gummata und erhielten durch eine reichliche und gründliche Verimpfung des Materials in drei Fällen zweifellos positive Resultate, in einem Fall einen nicht ganz eindeutigen Impfeffekt. Auch NEISSER sah bei zwei Tieren nach Infektion mit Material aus der Wand eines geschlossenen Gummis nach langer Inkubation (51 bzw. 68 Tagen) Impfsyphilis auftreten. E. HOFFMANN, sowie BUSCHKE & FISCHER hatten gleichfalls Erfolg. TOMASCZEWSKI berichtet neuerdings über 3 Fälle, in denen er durch subkutane Verimpfung tertiärer Produkte an den Augenlidern positive Impfeffekte mit Spirochätenbefund erzielte. Dabei war ein Fall noch insofern sehr bemerkenswert, als es sich um Tertiärerscheinungen handelte, die erst 40 Jahre post infectionem aufgetreten waren. Im allgemeinen scheinen aber Impfungen mit tertiärem Material nicht allzu häufig anzugehen (SALMON, METSCHNIKOFF, HOFFMANN, TSCHLENOW u. v. a.), offenbar wegen des geringen Spirochätengehalts derartiger Krankheitsherde. Insbesondere sind alle Uebertragungsversuche mit ulzerierten Tertiärprodukten völlig negativ ausgefallen. Ulzeröse Syphilide maligner Lues lassen sich auf Affen verimpfen. NEISSER erhielt bei 12 Fällen 5 positive Resultate, BUSCHKE hatte unter 10 Versuchen bei Makaken 9mal Erfolg, und TOMASCZEWSKI konnte in 5 Fällen maligner Syphilis regelmäßig Affen erfolgreich (subkutan)

infizieren. Die höchst auffällige Angabe Buschkes, daß die nach Verimpfung des mikroskopisch spirochätenfreien Ausgangsmaterials bei Affen erzeugten Impfläsionen auch ihrerseits niemals Spirochäten enthalten, ist durch Tomasczewski widerlegt worden, der auch in solchen Fällen in den Impfeffekten stets Spirochäten im Dunkelfeld und Ausstrichpräparat nachzuweisen vermochte.

Das Blut syphilitischer Personen enthält das Virus offenbar in geringen Mengen und vorübergehend (s. Spirochätenbefunde) und läßt sich daher nur gelegentlich mit Erfolg auf Affen verimpfen. Von 6 Versuchen von Finger & Landsteiner, wobei Blut der Sekundärperiode verwendet wurde, ergaben nur zwei Fälle ein positives Resultat, doch war auch hier die Reaktion eine verhältnismäßig schwache. Hoffmann konnte gleichfalls mit Menschenblut Affen infizieren, und zwar in zwei Fällen von 40 Tage bzw. 6 Monate alter Syphilis. Sonst ergaben die meisten Blutimpfungen negatives Resultat. Auch mit dem aus syphilitischem Blut gewonnenen Serum hatte Neisser stets Mißerfolge. Hoffmann erzeugte durch Spinalflüssigkeit eines frischen Syphilitikers beim Affen Impfsyphilis. Die Milch syphilitischer Wöchnerinnen wurde von Finger & Landsteiner ohne Erfolg verimpft. Bei Versuchen mit dem Sperma syphilitischer Männer erhielten Finger & Landsteiner in zwei Fällen ein positives Resultat. Bei kongenitaler Syphilis sind Herzblut und Organsäfte (Niere, Lunge, Leber, Ovarium) von Neisser, Siebert & Schucht mit Erfolg auf Affen verimpft worden. (Vgl. auch Kaninchensyphilis.)

Die bei Affen mit Menschenmaterial experimentell erzeugten Primäreffekte, sowie die bei höheren und niederen Arten hiernach auftretenden sekundären Effloreszenzen der Haut lassen sich mit Erfolg weiter verimpfen. Man ist imstande, das Virus auf diese Weise durch Generationen hindurch von Affe zu Affe zu übertragen (Kraus, Finger & Landsteiner, Neisser, Baermann & Halberstädter, Hoffmann, Zabolotny u. a.). Auch tertiär-syphilitisches Material des Menschen ist nach den Feststellungen von Hoffmann durch eine Reihe von Affengenerationen (drei) weiter verimpfbar.

Impfeffekt.

Der Verlauf der Syphilisimpfung bei Affen ist ein außerordentlich charakteristischer. Die durch den Impfakt in Form von Skarifikationen oder kleinen Hauttaschen gesetzten Läsionen heilen bei reinem Ausgangsmaterial zunächst völlig reaktionslos ab. Erst nach einem mehr oder minder langen Inkubationsstadium treten nun die spezifischen Veränderungen an der Impfstelle auf. Es ist bemerkenswert, daß, wenn auch die Impfstellen einige Stunden (acht) nach der Infektion exzidiert werden, dennoch in der Narbe sich später ein Primäraffekt entwickelt (Neisser). Die Dauer der Inkubation beträgt durchschnittlich 3—4—5 Wochen, ohne daß sich bei den verschiedenen Affenarten nach dieser Richtung hin durchgreifende Unterschiede feststellen ließen. Bei Schimpansen schwankt die Inkubationsdauer zwischen 15 und 49 Tagen und beträgt durchschnittlich 30 Tage (Metschnikoff & Roux). Neisser, Baermann & Halberstädter fanden bei 146 Versuchen an Gibbons, Orang-Utans und niederen Affen für die Inkubationsdauer folgende Zahlen:

15—20	Tage	bei	16	Tieren
21—25	„	„	12	„
26—30	„	„	31	„
31—35	„	„	23	„
36—40	„	„	22	„
41—45	„	„	13	„
46—50	„	„	7	„
51—55	„	„	7	„
56—60	„	„	3	„
61—65	„	„	4	„

Das Aussehen der Primäraffekte ist kein ganz gleichmäßiges. Zwar bildet sich in den meisten Fällen zunächst eine eigentümlich blaurote, feste, gegen die Umgebung scharf abgesetzte Infiltration, doch zeigt die Oberfläche später ein wechselndes Verhalten. Sie kann trocken bleiben und sich nur mit Schuppen bedecken, in anderen Fällen eine Umwandlung in „lackierte", wenig sezernierende Flächen oder aber auch zu tief zerfallenden Ulzerationen erfahren. Während im allgemeinen der Impfeffekt mehr papulösen Charakter trägt, kann er vielfach auch das typische Bild menschlicher Initialsklerosen bieten. Kraus will durch Verimpfung männlicher Sklerosen auf Makaken mehr papelähnliche, hingegen bei Uebertragung von Papeln syphilitischer Frauen auf Cynocephalus und Makaken typische Primäraffekte erzielt haben. Von anderer Seite sind derartige Differenzen nicht beobachtet worden. Im besonderen ist auch nach den Feststellungen von Neisser die Tiergattung ohne Bedeutung für die Form des Impfeffektes. Die Primäraffekte können lange bestehen bleiben, aber auch ohne Behandlung mehr oder minder rasch verschwinden.

Oft ist die Beurteilung des Erfolges und die Erkennung syphilitischer Produkte nicht leicht. Vor allem ist zu berücksichtigen, daß bei Affen normalerweise Hautaffektionen der verschiedensten Art vorkommen, deren Unterscheidung von syphilitischen Effloreszenzen Schwierigkeiten bereiten kann, ja durch einfache Betrachtung mitunter kaum möglich ist. Hierauf ist namentlich von Metschnikoff, und ebenso von Neisser, Hoffmann u. a. wiederholt nachdrücklichst hingewiesen worden. So dürfen die an der Impfstelle auftretenden Veränderungen als syphilitische nur dann angesprochen werden, wenn ihre Ausbildung erst nach einem bestimmten Inkubationsstadium erfolgt, wenn sie nach ihrem histologischen Bau als syphilitische Produkte charakterisiert sind, wenn sie weiter verimpfbar sind, und wenn durch den Spirochätennachweis und das Versagen der Reinfektion jeder Zweifel beseitigt ist.

Im Anschluß an die Impfung sind bei Orang-Utans ebenso wie bei Schimpansen Allgemeinerscheinungen nicht selten zu beobachten. Störung des Allgemeinbefindens, Abgeschlagenheit, Freßunlust, Durchfälle usw. stellen sich ein, namentlich zur Zeit der beginnenden Lokaleruption. Bei Gibbons treten dagegen in dem Anfangsstadium niemals Allgemeinerscheinungen auf, ebensowenig bei niederen Affen. Schwellung der regionären Lymphdrüsen ist in der Regel bei Schimpansen und Gibbons vorhanden, weniger deutlich bei Orang-Utans und nur ganz ausnahmsweise und unvoll-

kommen bei niederen Affen. Ausgeprägte Sekundärerscheinungen der Haut sind bei Schimpansen, und zwar 19—61 Tage nach dem Primäraffekt (Metschnikoff & Roux), sowie bei Gibbons (Neisser) beobachtet worden. Die Erscheinungen treten indessen auch hier keineswegs regelmäßig auf und bestehen in papulösen Eruptionen an verschiedenen Körperstellen. Bei Orang-Utans fanden Metschnikoff & Roux, sowie Neisser, Baermann & Halberstädter niemals sekundäre Veränderungen, ebensowenig bei niederen Affen. So sahen Metschnikoff & Roux bei 120 Makaken und Pavianen in keinem einzigen Falle Sekundärerscheinungen. Auch Finger & Landsteiner beobachteten niemals etwas derartiges, und E. Hoffmann erklärte anfänglich sekundäre Hauterscheinungen bei niederen Affen höchstens für seltene und noch nicht einwandfrei bewiesene Ausnahmen. Dennoch kann, zumal nach neueren Erfahrungen, nicht daran gezweifelt werden, daß auch niedere Affen bisweilen die Zeichen sekundärer Syphilis darbieten. Kraus scheint bei seinen Affenimpfungen einmal ein allgemeines Exanthem gesehen zu haben, auch Zabolotny beschreibt bei mehreren Cynocephalen derartige Veränderungen, und Siegel gibt sogar an, daß bei Makaken sich häufig Sekundärerscheinungen, in Form von Knötchen- und Geschwürsbildung, entwickeln. Gewisse Veränderungen bei Affen im Gefolge der Syphilisimpfung, die Siegel als Psoriasis palmaris resp. plantaris zu deuten sucht, dürften nach den Beobachtungen Wechselmanns freilich des spezifischen Charakters entbehren und auch unter anderen Verhältnissen bei diesen Tieren auftreten. Den einschlägigen Beobachtungen Schereschewskys fehlt ebenfalls die Beweiskraft, da Spirochätenbefunde nicht vorliegen. E. Hoffmann & Löhe berichten dann aber über einen Fall von Hodenimpfung bei einem niederen Affen (Cercocebus fuliginosus), bei dem sich Anschwellung des Hodens, Infiltration an der Einstichstelle, Schwellung der Inguinaldrüsen, zugleich aber, nach einer Inkubation von 12—13 Wochen, auch disseminierte Hautsyphilide in Form von bräunlichroten, zum Teil schuppenden, immer von neuem aufschießenden Papeln entwickelten. Das Exanthem, am reichlichsten an Lidern und Augenbrauen, an Kinn und Mund, an der Haut der Genitalien, des Halses und der Beugeseiten der Extremitäten, ergriff in späteren Eruptionen auch die übrige Körperhaut und nahm stellenweise zirzinäre und satellitiforme Gestalt an. Ein zweiter Fall verlief ähnlich. Ueberall wurden Spirochäten gefunden. Ein ausgedehntes papulöses Exanthem bei Macacus rhesus sah Grouven in 2 unter 8 Fällen 2—3 Jahre nach der Infektion auftreten. Spirochätennachweis gelang; die Impfung war intrakutan (Augenbrauen) vorgenommen worden. Durch Impfung in die Mammae niederer Affen vermochte Löhe (nach einer



Fig. 4. Primäraffekt nach Syphilisimpfung bei einem Affen (Macacus Rhesus). 4 Tage alte Knötchen. Nach Finger & Landsteiner.

Angabe E. Hoffmanns) papulöse Syphilide hervorzurufen, und ebenso konnten Hoffmann und Löhe bei amerikanischen Seidenäffchen (Hapale) nach Impfung in die Haut der Genitalien oder Augenlider einzelne Exanthempapeln beobachten. Bei diesen Tieren ließ sich auch eine metastatische Lymphdrüsen- und Hodenerkrankung mit sehr reichlichem Spirochätengehalt nachweisen; Schleimhautpapeln der Mund-, Conjunctival- und Genitalschleimhaut, mit Spirochäten, wurden gleichfalls bei diesen und anderen Affen beobachtet.

Wohl zu unterscheiden von eigentlicher Sekundärsyphilis sind diejenigen Fälle, in denen nach Abheilung des Primäraffektes in der Umgebung der Impfstelle Zeichen einer „Generalisierung" in Gestalt neuer Eruptionen bemerkbar werden; hier handelt es sich nach der Ansicht aller Sachverständigen lediglich um örtliche Rezidive, nicht um eine Verbreitung des Virus auf hämatogenem Wege (Neisser, Finger & Landsteiner, Metschnikoff & Roux, Hoffmann).

Untersuchungen über die Infektiosität der inneren Organe, wie sie namentlich durch Neisser und seine Mitarbeiter bei syphilitischen Affen in großem Umfange ausgeführt worden sind, haben gezeigt, daß Rückenmark, Leber, Lungen, Nieren, Muskeln und Nebennieren keine infektiösen Eigenschaften besitzen und bei Verimpfung auf Affen ohne Wirkung bleiben. Wohl aber pflegen Milz und Knochenmark, in einigen Fällen auch Drüsen und Hoden das Virus zu enthalten und positive Impfresultate zu ergeben. Besonders bemerkenswert ist, daß gerade niedere Affen in Milz und Knochenmark sehr häufig das Virus enthalten; also auch bei ihnen kommt es tatsächlich, in Bestätigung der Beobachtungen über Sekundärerscheinungen, zu einer Generalisierung des syphilitischen Kontagiums. Auch von anderer Seite wurden Spirochäten in Milz und Knochenmark nachgewiesen (Schaudinn, Zabolotny u. a.). Experimentelle Lebersyphilis bei Schimpansen hat Milhit beschrieben, Grünbaum und Smedley-Leeds berichten über Veränderungen an Hirngefäßen. Erkrankungen innerer Organe, Lebergummi u. dgl., wie sie Siegel gefunden haben will, sind sonst nicht beobachtet worden.

Die Produkte der Affensyphilis entsprechen nach ihrem histologischen Bau ganz den syphilitischen Veränderungen beim Menschen (Finger & Landsteiner, Neisser, Thibierge u. a.). Speziell bei Schimpansen haben Arnal & Salmon eine völlige histologische Uebereinstimmung der Sklerosen und sekundären Syphilide mit den gleichen Produkten des Menschen konstatiert.

Auch die Spirochätenbefunde bei der Affensyphilis decken sich im wesentlichen mit den beim Menschen gemachten Beobachtungen. Nur scheinen sich, entsprechend der geringeren Empfänglichkeit der Affen, die Spirochäten hier im allgemeinen etwas spärlicher zu finden. Die Spir. pallida ist in den verschiedenen experimentell erzeugten Produkten vorhanden, gleichgültig, ob die Impfung der Tiere mit menschlichem oder mit Affenmaterial vorgenommen wird (Metschnikoff, Kraus & Prantschoff, Neisser, Thibierge, Ravaut & Le Sourd, Brüning, v. Prowazek). Daß normalerweise auf der Haut der Affen die Spir. pallida nicht anzutreffen ist, wurde von Kraus & Prantschoff u. a. durch besondere Untersuchungen dargetan. Levaditi & Manouélian haben mit Hilfe der Schnittfärbung (Pyridinmethode) das Vorkommen und die Verbreitung der Spirochäten

in Primäraffekten der Affen (Anthropomorphen und Katarhinen) genauer untersucht; unter sechs Fällen gelang der Nachweis fünfmal. Die Sklerose der Schimpansen enthält nach ihren Beobachtungen Spirochäten weit reichlicher als die der Makaken. Der mikroskopische Nachweis von Spirochäten gelang ihnen außerdem nur noch in den regionären Lymphdrüsen, nicht aber in anderen Organen, auch nicht in Milz und Knochenmark (vgl. Impfresultate von Neisser). Nach Exstirpation von zwei Primäraffekten, 3 bzw. 5 Tage nach der Entwickelung, fanden Levaditi & Manouélian in der Narbe und in den regionären Lymphdrüsen noch 20 Tage später Spirochäten. Thibierge, Ravaut & Burnet verimpften syphilitisches Virus auf Makaken durch eine Reihe von Generationen und nahmen in jeder Generation eine genaue histologische und bakteriologische Prüfung der Impfeffekte vor. Es gelang hierbei regelmäßig der Nachweis typischer syphilitischer Veränderungen und mehr oder minder zahlreicher Spirochäten.

Kaninchensyphilis.

Aeltere Beobachtungen über Kaninchensyphilis, wie die von Haensell (1881), der bei Kaninchen in 7 Fällen Irispapeln beschrieben hat, entbehrten der Beweiskraft. Bertarelli hat als erster in einwandfreier Weise gezeigt, daß die Syphilis auch auf Kaninchen übertragen werden kann. Es ist ihm gelungen, durch Hornhautimpfungen oder Einspritzung fein verriebenen syphilitischen Materials in die vordere Kammer spezifische Veränderungen an der Hornhaut der Kaninchen hervorzurufen. Der syphilitische Charakter dieser durch Entzündungserscheinungen und Geschwürsbildung der Hornhaut ausgezeichneten Impfeffekte ist durch typischen Spirochätenbefund in Schnittpräparaten bewiesen worden. Bemerkenswert ist, daß die Erscheinungen sich erst nach längerem Inkubationsstadium, in einem Falle 2 Monate nach erfolgter Infektion, an der Impfstelle entwickelten; auch die histologischen Veränderungen entsprachen ganz dem Bilde eines syphilitischen Prozesses. E. Hoffmann konnte alsbald in einem Falle die Angaben Bertarellis bestätigen, auch Greeff & Clausen riefen beim Kaninchen interstitielle Keratitis mit zahlreichen Spirochäten (Schnittfärbung) und Irispapel hervor. In gleichem Sinne sprechen vielleicht die Beobachtungen von Scherber, der durch Verimpfung syphilitischen Materials eine Keratitis parenchymatosa erzeugte. Die Veränderungen entwickelten sich nach anfänglich reaktionslosem Verlauf, gewöhnlich erst in der sechsten Woche. Der Spirochätennachweis ist ihm in diesen Fällen leider nicht gelungen; wohl aber schien in einem Falle die Affenimpfung anzugehen. Einige Kontrollversuche mit nichtsyphilitischem Material hatten dagegen ein völlig negatives Ergebnis. Ebenso verdienen frühere Mitteilungen von Schulze, dem es gelungen ist, durch Irisimpfung an Kaninchen die Entwickelung von Knötchen zu erzielen, wohl eine größere Beachtung als man ihnen anfänglich geschenkt hat. Durch Spirochätennachweis und Tierexperiment wäre der Beweis für die syphilitische Natur derartiger Produkte zu erbringen gewesen.

Das genauere Studium der **Augensyphilis** des Kaninchens hat eine Reihe weiterer bemerkenswerter Tatsachen aufgedeckt. Zunächst

konnte Bertarelli selbst auch in späteren Versuchen seine ersten Beobachtungen vollkommen bestätigen und durch Uebertragung spezifisch veränderter Hornhautstückchen auf neue Tiere das Syphilisvirus von Cornea zu Cornea verpflanzen. Eine größere Zahl von Tierpassagen ließen sich auf diese Weise erzielen, wobei gleichzeitig eine Virulenzsteigerung einzutreten schien. Wenigstens zeigte der Verlauf der Impfung bei den folgenden Tiergenerationen gewisse Abweichungen von dem ursprünglichen Verhalten, insofern als die Zahl der positiven Impfresultate auf nahezu 100 Proz. stieg, die Impfungen meist beiderseitig angingen, die Erscheinungen sich viel schwerer äußerten und sehr oft auf die Iris übergriffen; auch pflegten die Spirochäten zahlreicher aufzutreten und länger nachweisbar zu bleiben. Eine Abkürzung der Inkubationsdauer wurde indessen nicht beobachtet.

Die Erzeugung einer syphilitischen Keratitis und die weitere Uebertragung der Infektion von Tier zu Tier glückte alsdann auch anderen Forschern, wie Clausen, Tomasczewski, Kraus & Volk, Scherber & v. Benedek, Schucht, Mühlens, Hoffmann & Brüning, Grouven u. v. a., so daß man allmählich in verschiedenen Laboratorien in den Besitz eines Kaninchen-Passagevirus gelangte. Für viele der späteren Arbeiten auf dem Gebiete der experimentellen Kaninchensyphilis diente aber der von Bertarelli zuerst gewonnene Stamm als Ausgangsmaterial, und das „Bertarellische Passagevirus", das im Laufe der Jahre wohl den Weg durch einige 30—40 Kaninchengenerationen zurückgelegt haben mag, hat auf diese Weise noch eine besondere Berühmtheit erlangt. Die Erhebungen Bertarellis wurden ziemlich allgemein bestätigt und nach der einen oder anderen Richtung ergänzt.

Als Infektionsmodus bewährte sich anderen Untersuchern ebenfalls die Einbringung kleiner Stückchen syphilitischen, spirochätenhaltigen Materials in die vordere Augenkammer oder auch Einreiben des Materials in die eingeritzte Hornhaut. Bertarelli erhielt bei der ersten Verimpfung von menschlichem Virus in etwa 50 Proz. der Fälle, nach einigen Tierpassagen regelmäßig (100 Proz.) positive Impfergebnisse. E. Hoffmann gibt an, daß von 34 Tieren, die mit dem Serienvirus (Bertarelli) nur an einem Auge infiziert wurden, 14 (41 Proz.) erkrankten, von 26 doppelseitig geimpften Kaninchen aber 24 (92 Proz.), und zwar 11 Tiere mit einseitiger, 13 mit beiderseitiger Keratitis. Eine nach etwa 2 Monaten wiederholte Impfung führt bei Tieren, die auf die erste Infektion nicht reagiert haben, nach Hoffmann ausnahmslos (100 Proz.) zur Erkrankung. Armann erhielt 50—60 Proz. positive Resultate. Einen Fall von natürlicher Uebertragung erwähnt Bertarelli. Mühlens erzeugte Kaninchenkeratitis mit Nebennieren- und Lungensaft von kongenitaler Syphilis, Simonelli und Chirivino mit Produkten tertiärer Lues.

Neuerdings berichtet Schellack, daß es ihm gelungen sei, auch ohne jede Verletzung am Kaninchenauge Syphilis zu erzeugen, wenn er die zu feinem Brei verriebenen syphilitischen Produkte in das Auge brachte oder den aus einem solchen Brei gewonnenen spirochätenreichen Saft einträufelte. Von 17 beiderseitig infizierten Kaninchen gaben 8 ein positives Resultat; es kam auf einem oder auf beiden Augen zu einer Keratitis mit massenhaften Spirochäten.

Die Inkubationsdauer unterliegt Schwankungen und beträgt nach übereinstimmenden Angaben der meisten Forscher 4—6 Wochen; daß die ersten Erscheinungen schon früher auftreten, ist selten, wohl aber hat man zu einer späteren Zeit, 2—3 Monate nach der Infektion, die Impfung noch angehen sehen. So beobachtete Hoffmann Inkubationszeiten von 83 und 85 Tagen.

Die örtlichen Veränderungen sind immer durch eine mehr oder minder ausgedehnte parenchymatöse Keratitis charakterisiert, von einfacher Infiltration bis zu tiefergreifenden, mit vollständiger Trübung der Hornhaut, Gefäßneubildung und geschwürigem Zerfall einhergehenden Prozessen. Unter Umständen kommt es zu tumorartigen Anschwellungen. So beschreibt Grouven einen Fall, in dem sich nach Impfung in die vordere Kammer ein epibulbärer Tumor kondylomatösen Charakters von Haselnußgröße, ausgehend von einer Irispapel, entwickelt hatte, und E. Hoffmann gibt an, ebenfalls in einer Reihe von Fällen gummiähnliche Hornhautgranulome erhalten zu haben. Die Beteiligung der Iris an den spezifischen Veränderungen scheint häufiger stattzufinden (Bertarelli, Greef & Clausen, Tomasczewski, Schucht, Grouven, Finkelstein u. a.), doch ist bemerkenswert, daß sich in den iritischen Produkten, wie Irispapeln u. dgl., die an anderen Stellen meist sehr zahlreich vorhandenen Spirochäten so gut wie niemals nachweisen lassen. Ein positiver Befund wird von Grouven mitgeteilt. Was im übrigen die Verteilung der Spirochäten anlangt, so sind sie in der erkrankten Hornhaut, und zwar im Bindegewebe, nicht im Epithel angesiedelt und kommen insbesondere in den tumorartigen Bildungen in massenhafter Anhäufung vor. Der von Siegel u. a. erhobene Einwand, die im Schnittpräparat erkennbaren „Silberspirochäten“ seien nur Täuschung, konnte sehr bald durch Mühlens widerlegt werden, der zeigte, daß die gleichen Spirochäten auch im frischen Material lebend oder durch Färbung nachzuweisen sind.

In der Regel erfolgt eine Rückbildung der keratitischen Veränderungen nach einigen Wochen oder Monaten; auch besonders rasche Abheilungen sind beobachtet (Pürckhauer).

Die Frage, ob die spezifische Keratitis der Kaninchen lediglich am Auge haftet, ohne daß von hier aus eine Generalisierung des Virus erfolgt, war anfänglich nicht leicht zu entscheiden. Man neigte mehr der Ansicht zu, daß es sich um einen rein lokalen Prozeß handele, weil Allgemeinerscheinungen sicher syphilitischen Charakters nach Hornhautimpfungen nicht bekannt geworden waren, und sogar Schwellung der regionären Lymphdrüsen fast stets vermißt wird. Daß trotzdem in manchen Fällen Allgemeinsyphilis auftreten kann, ist zuerst durch Grouven einwandfrei konstatiert worden. Er fand bei 3 Kaninchen viele Monate nach der Entwickelung einer syphilitischen Keratitis neben Störungen des Allgemein- und Ernährungszustandes, sowie Haarausfall klinisch erkennbare Zeichen einer generalisierten Infektion, die sich in einem Falle auf Haut, Schleimhäute und innere Organe erstreckten, bei den zwei anderen Tieren nur die Hinterfüße betrafen. In allen Krankheitsherden wurden Spirochäten angetroffen. Später hat Grouven noch weitere Fälle der gleichen Art beobachtet; die Erscheinungen stellten sich dabei erst nach Jahresfrist ein. Auch Schereschewsky scheint Allgemeinerscheinungen bei Augensyphilis beobachtet zu haben, doch fehlen

Angaben über Spirochätennachweis in den von ihm beschriebenen borkigen, zirzinären Effloreszenzen. Ebenso erwähnt E. Hoffmann, daß er in seltenen Fällen Exanthempapeln in der Umgebung der Nase und der Genitalien nach Augenimpfung bei Kaninchen gesehen habe. Jedenfalls kann es nach diesen Feststellungen keinem Zweifel unterliegen, daß die Augensyphilis des Kaninchens bisweilen zu einer Generalisierung des Virus führt, wenn auch Beobachtungen dieser Art offenbar nur seltene Ausnahmen darstellen und, außer den hier erwähnten, sonst nicht vorliegen dürften. In der Regel bleibt die Infektion nach cornealer oder intraokularer Einverleibung des Virus auf das Auge beschränkt. In diesem Zusammenhange sei noch eines Falles von hereditärer Uebertragung Erwähnung getan, den Wiman beschreibt. Bei 1 von 8 Jungen eines mit syphilitischer Keratitis behafteten Kaninchens entwickelte sich einige Wochen nach der Geburt eine Keratitis mit positivem Spirochätenbefund, außerdem eine deutliche Parese der Hinterbeine und allgemeine Schwäche. Eine placentare Uebertragung ist in diesem Falle zwar nicht streng bewiesen, immerhin aber wahrscheinlicher als eine nachträgliche Infektion auf äußerem Wege.

Daß das Kaninchenvirus, trotz der Angewöhnung an den Organismus dieser Tierart, seine Virulenz für den Affen, genau wie das originäre Menschenvirus, bewahrt, ist durch Rückimpfung auf Affen mehrfach festgestellt worden. So erhielt Bertarelli bei Verimpfung von Hornhautvirus der 5. Generation auf Lid und Hornhaut bzw. vordere Kammer von Affen positive Resultate; Mühlens, Hoffmann & Brüning u. a. haben die gleichen Erfahrungen gemacht.

Versuche, durch subdurale Impfung eine syphilitische Infektion bei Kaninchen herbeizuführen, schlugen fehl (Bertarelli). Auch an der Haut scheint das Virus nur ausnahmsweise zu haften, wenigstens ist die Zahl der in der Literatur mitgeteilten positiven Resultate bei diesem Infektionsmodus eine recht geringe (Bertarelli, Grouven, Wiman u. a.). Wiman erzeugte an der Rückenhaut eines Kaninchens einen Primäraffekt; durch Einreiben syphilitischen spirochätenhaltigen Materials vom Kaninchen (Augentumor) in skarifizierte Hautstellen des Augenlides erhielt Grouven in einem Falle eine Papel mit derber, sklerosenartiger Infiltration, und nur Uhlenhuth & Mulzer geben an, daß sie durch Skarifikation fast regelmäßig Primäraffekte an den Augenbögen von Kaninchen erzielen konnten; sie hatten hierbei einen durch viele Passagen sehr virulent gewordenen Impfstoff zur Verfügung. Den Siegelschen Experimenten kann eine Beweiskraft nicht ohne weiteres zugesprochen werden. Siegel will durch subkutane Injektion mit Emulsionen von Primäraffekten oder breiten Kondylomen nach 5—7 Tagen Allgemeinerscheinungen und bei einigen Tieren sogar sekundäre Hautveränderungen hervorgerufen haben. Auch beschreibt er multiple Gummibildung in der Leber eines Kaninchens. Durch kutane Impfungen will er ferner gelegentlich Knötchenbildung erzielt haben. Daß in allen diesen Fällen eine Kaninchensyphilis vorgelegen hat, sucht Siegel dadurch zu beweisen, daß das Blut bzw. Organemulsionen, namentlich Nierenemulsion, der infizierten Tiere auf Affen mit Erfolg übertragbar gewesen sein sollen. Indessen weichen die von ihm geschilderten Symptome der Affensyphilis von dem, was andere Forscher beobachtet haben, recht

erheblich ab; überdies haben Neisser u. a. bei einer Nachprüfung der Siegelschen Angaben in keinem einzigen Falle ein positives Resultat erhalten.

Für die experimentelle Syphilisforschung war es von größtem Werte, als man fand, daß **Hoden** und **Hodenhaut** der Kaninchenböcke der syphilitischen Infektion besonders leicht zugänglich sind und auf die Impfung in den meisten Fällen, bei einem Passagevirus sogar mit großer Regelmäßigkeit, mit spezifischen Veränderungen reagieren. Es ist das Verdienst von Uhlenhuth & Mulzer, diese Tatsache erkannt und auf ihre Bedeutung die allgemeine Aufmerksamkeit gelenkt zu haben. Der Vorteil dieses Infektionsmodus für experimentelle Studien, auch gegenüber der Keratitis, liegt namentlich darin, daß man in den so erzeugten Hodensyphilomen stets ein außerordentlich spirochätenreiches Material und die Spirochäten gewissermaßen in Reinkultur zur Verfügung hat. Die erste Mitteilung stammt von Parodi, der bei Kaninchen nach Einbringen kleiner Stückchen einer syphilitischen Papel unter die Tunica vaginalis 4 Wochen später eine derbe Infiltration mit ziemlich zahlreichen Spirochäten auftreten sah. Hoffmann, Löhe & Mulzer erhielten durch Verimpfung von menschlichem Saugserum auf Kaninchenhoden Hodenschwellung und an der Injektionsstelle typischen Primäraffekt der Hodenhaut mit Spirochäten. Vor allem aber haben die umfassenden systematischen Untersuchungen von Uhlenhuth & Mulzer dieses Forschungsgebiet weiter erschlossen und unsere Kenntnisse sehr wesentlich gefördert. Daß Impfungen in die Hodenhaut, skrotal oder subskrotal, ebenso wie direkte Hodenimpfungen meist positive Resultate geben und gleichfalls für das experimentelle Studium der Kaninchensyphilis sehr geeignet sind, ergibt sich aus den Veröffentlichungen von Truffi, Ossola und Tomasczewski. Durch alle diese Arbeiten und eine Reihe weiterer Mitteilungen (Levaditi & Yamanouchi, Schereschewsky, Grouven, Hoffmann, Mühlens, Nichols, Noguchi, Finkelstein, Bruckner & Galasesco u. a.) sind wir über die Erscheinungen dieser Art der Kaninchensyphilis gut unterrichtet; die folgenden Ausführungen schließen sich im wesentlichen der von Uhlenhuth & Mulzer gegebenen Beschreibung an.

Syphilitisches Material vom Menschen haftet bei der Hodenimpfung verhältnismäßig oft; Uhlenhuth & Multzer erhielten bei den ersten Versuchen in 10 von 17 Fällen ein positives Ergebnis. In technischer Hinsicht empfiehlt es sich, menschliches spirochätenhaltiges Saugserum eines frischen Primäraffektes oder nässender Papeln direkt in die Hodensubstanz oder unter die Skrotalhaut mittels feiner Kapillaren einzublasen. Tierisches Virus wird am besten fein zerschnitten und mittels Troikarts in die Organe eingeführt, auch kann man Schüttelextrakte, mit Kochsalzlösung aus fein verriebenen Hodensyphilomen gewonnen, mit Vorteil für Hodenimpfungen verwenden.

Die Infektion des Skrotums läßt sich durch Einreiben des Materials in die skarifizierte Haut (Truffi) erzielen, noch sicherer ist es, kleine Stückchen von menschlichen Primäraffekten oder Kaninchensyphilomen in eine Hauttasche einzuschieben (Truffi, Tomasczewski); gerade der letztere Infektionsmodus ist nach Tomasczewski zur Erzeugung von Primäraffekten besonders geeignet, die sich in der Regel schon nach 10—18-tägigem Inkubationsstadium entwickeln. Auch

eine perkutane Infektion, ohne jede Verletzung der äußeren Haut, ist nach neueren Beobachtungen von SCHELLACK möglich, doch ist hierzu wohl ein hochvirulentes Passagevirus erforderlich. Durch Aufbringen von syphilitischem Hodenmaterial auf die innere Seite der Skrotalsäcke erhielt SCHELLACK in einigen Fällen positive Resultate, wogegen die Infektion vom Präputialsack aus, durch Eintragen kleiner Gewebsstückchen oder Einträufeln spirochätenhaltiger Flüssigkeit, stets versagte. LEVADITI & YAMANOUCHI erzielten eine Infektion durch Impfung am Praeputium.

Durch fortgesetzte Uebertragung von Tier zu Tier läßt sich ebenso wie bei der Kaninchenkeratitis eine Virulenzzunahme der Spirochäten erzielen, die sich nach UHLENHUTH & MULZER in der Steigerung der positiven Impfresultate von anfänglich 8—25 Proz. bis auf 75—100 Proz. in späteren Passagen äußert, ferner in der Abkürzung der Inkubationsdauer von 8—12 auf 4—6 und selbst 2—3 Wochen und in zunehmender Intensität und Schwere der Hodenerkrankungen. Nach einer Angabe von NOGUCHI scheint auch der Typhus des Pallidastammes für den Verlauf der Hodenimpfung von Bedeutung zu sein, insofern als er mit den „dünnen“ Spirochäten kürzere Inkubation und schwerere Krankheitserscheinungen erzielte als mit dem normalen Typus, verlangsamte und leichtere Infektionen aber mit dem „dicken“ Typhus. Bei zahlreichen Passagen blieben diese Verhältnisse konstant.

Die Erscheinungen, die sich im Anschluß an die Hodenimpfung entwickeln, sind verschiedener Art und lassen drei Hauptformen erkennen, die sowohl jede für sich allein als auch nicht selten gleichzeitig nebeneinander auftreten können. So entsteht entweder ein Geschwür auf der Skrotalhaut oder eine chronische Hodenentzündung oder eine schwielige Verdickung der Hodenhüllen, insbesondere der Tunica vaginalis. Das Skrotalgeschwür, das nicht immer an der Impfstelle lokalisiert zu sein braucht und auch in der Regel ohne Erkrankung von Hoden und Nebenhoden besteht, stellt sich in manchen Fällen als wenig charakteristische Erosion dar, bietet aber vielfach das mehr oder minder typische Bild eines Primäraffektes. Stets können in dem Geschwür Spirochäten nachgewiesen werden. Bei der chronischen Hodenentzündung handelt es sich entweder um eine diffuse Schwellung des Hodens und Nebenhodens von ziemlich derber, praller Konsistenz oder um zirkumskripte Verdickungen in der Hodensubstanz, gleichfalls mit massenhafter Ansammlung von Spirochäten, die in der eigentümlich fadenziehenden Punktionsflüssigkeit bemerkenswerterweise meist erst nach Zusatz von Kochsalzlösung lebhaft beweglich erscheinen (UHLENHUTH & MULZER). Bisweilen zeigen sich ziemlich kleine, wenig charakteristische Verdickungen im Hodenparenchym, die nur für den Geübten palpatorisch wahrzunehmen sind. Auch die schwieligen Verdickungen der Hodenhüllen befallen teils in diffuser Form einen größeren Teil der Tunica vaginalis, teils treten sie zirkumskript als derbe Platten und knötchenartige Verdickungen nur an einzelnen Stellen auf; erbsen- und linsengroße isolierte Knötchen ähnlicher Art sind mitunter unmittelbar unter der Skrotalhaut zu fühlen. Spirochäten sind in allen diesen periorchitischen Krankheitsprodukten stets massenhaft vorhanden. Finden sich in einem Falle die verschiedenen klinischen Erscheinungsformen neben-

einander, so läßt sich nicht selten eine bestimmte Reihenfolge in der Entwickelung der Symptome konstatieren. So sieht man bei skrotaler Infektion öfters im Anschluß an die primäre Sklerose rosenkranzartige Stränge im lockeren subkutanen Bindegewebe auftreten und im weiteren Verlauf knotige und schalenartige Verdickungen der Hodenhüllen, sowie eine eigentliche Orchitis; nach Impfung in den Hoden entwickeln sich die Erscheinungen gewöhnlich in umgekehrter Reihenfolge (Tomasczewski).

Das pathologisch-anatomische Bild des Primäraffektes zeigt nach Uhlenhuth & Mulzer in der oberflächlichen Schicht eine Anhäufung von Spindel- und Rundzellen nebst zahlreichen Eiterkörperchen, darunter eine Uebergangsschicht mit Plasmazellen, eosinophilen Zellen und perivaskulärer Infiltration und schließlich eine Schicht, die lockerem, zellarmem Bindegewebe gleicht mit hyaliner Grundsubstanz und spärlichen Fibrillen. Ein ähnliches, aus spindel- und sternförmigen Zellen mit weiten Zwischenräumen bestehendes Gewebe, das mehr an myxomatöses Gewebe erinnert, findet sich auch bei den Hodenerkrankungen. Die Hodenschwielen bestehen fast ganz aus reinem fibrösen Gewebe, doch sind auch hier Plasmazellen und kleinzellige Infiltrate zu beobachten. Die Lagerung der Spirochäten im Gewebe läßt bestimmte Beziehungen nicht erkennen. In weiteren Untersuchungen haben Uhlenhuth, Mulzer & Koch diese Feststellungen noch ergänzt. Hiernach ist die Natur der durch Verimpfung syphilitischen Materials beim Kaninchen hervorgerufenen Prozesse im wesentlichen identisch. Es handelt sich um Granulationen oder Granulationsgeschwülste, die aus mononukleären, lymphoiden Zellen bestehen und in ihren zentralen Abschnitten sehr bald ein an embryonales Bindegewebe erinnerndes, von den Autoren als mucinös degeneriertes Bindegewebe angesprochenes Gewebe aufweisen. Eine ausgedehnte Nekrose oder Verkäsung der zentralen Abschnitte fehlt im Gegensatz zur Syphilis des erwachsenen Menschen; nach dem histopathologischen Bilde, sowie nach dem ungeheuren Spirochätenreichtum ist die Kaninchensyphilis der kongenitalen Syphilis des Menschen in Parallele zu setzen.

Obwohl die primäre Hodensyphilis des Kaninchens sich zunächst als ein rein lokaler Prozeß darstellt und ohne jeden therapeutischen Eingriff gewöhnlich spontan abheilt, weisen doch gewisse Beobachtungen unzweifelhaft auf eine Verallgemeinerung des Virus hin. Vor allem kommen in manchen Fällen Abweichungen von dem normalen, zur glatten Heilung führenden Verlauf insofern vor, als hier manifeste Symptome von Allgemeinsyphilis nach einiger Zeit zur Entwickelung gelangen. Daß bei Kaninchen mit Hodensyphilis die Wassermannsche Reaktion fast stets positiv ausfällt, wird von Uhlenhuth & Mulzer angegeben, ist aber — auch nach ihrem eigenen Urteil — nicht beweisend, da normale Kaninchen gleichfalls häufig positiv reagieren. Das erste sichere Zeichen einer Generalisierung ist wohl in der Schwellung der regionären Lymphdrüsen zu erblicken. Daß bei den Primäraffekten des Skrotums nach einigen Viruspassagen die Leistendrüsen regelmäßig geschwollen sind, wurde schon von Ossola und Truffi festgestellt, ebenso fehlt bei den syphilitischen Hodenerkrankungen nur selten die Beteiligung der Leistendrüsen (Uhlenhuth & Mulzer). Der Nachweis der Spirochäten in diesen Drüsen scheint auf Schwierigkeiten

zu stoßen. Ossola und Truffi sind wohl die einzigen Untersucher, die angeben, Spirochäten hier oft und in großer Zahl gefunden zu haben. Uhlenhuth & Mulzer berichten nur über vereinzelte positive Ergebnisse, Mühlens konnte Spirochäten mikroskopisch nicht nachweisen, erzeugte aber in einem Falle durch Verimpfung der Drüsen auf ein neues Kaninchen bei diesem Syphilis mit zahlreichen Spirochäten, Tomasczewski gibt an, daß er in 21 Fällen nur 7mal Spirochäten in spärlicher Zahl mikroskopisch entdecken konnte, daß in 6 Fällen erst die Kaninchenimpfung (subskrotal) zum Ziele führte und daß in den übrigen 8 Fällen der Nachweis überhaupt nicht glückte; in Schnittpräparaten von geschwollenen Leistendrüsen hat er Spirochäten niemals gesehen. Die Verallgemeinerung des Virus wird weiterhin bezeugt durch Beobachtungen, welche lehren, daß nach Impfung und Erkrankung des einen Hodens auch der andere, nicht geimpfte Hoden miterkranken kann, eine Infektion, die offenbar auf dem Blutwege zustande kommt und gewissermaßen als örtlicher Ausdruck einer Allgemeinerkrankung angesprochen werden darf (Uhlenhuth & Mulzer, Tomasczewski). In dem gleichen Sinne aufzufassen und zu beurteilen ist das Auftreten eines papulösen Syphilids am Anus nach Hodenimpfung, wie es Uhlenhuth & Mulzer in einem Falle beschrieben haben, oder von Präputialpapeln im Anschluß an subskrotal erzeugte Periorchitis (Tomasczewski). Sekundäre Hornhauterkrankungen sind von Mezincescu, Truffi, Uhlenhuth & Mulzer, Finkelstein u. a. nach intratestaler oder skrotaler Impfung mehrfach beobachtet worden und entstehen sicherlich nur auf hämatogenem Wege, und ebenso ist durch die Untersuchungen von Neisser, Truffi, Uhlenhuth & Mulzer die Ansiedelung des Virus in Leber, Milz und Knochenmark als erwiesen anzusehen. Neisser verimpfte Milz und Knochenmark von Kaninchen, die 7—8 Wochen vorher mit syphilitischem Material (von Affen) in den Hoden geimpft worden waren, auf Affen und erhielt positive Resultate; Truffi erzeugte mit dem Knochenmark eines syphilitischen Kaninchens bei einem anderen Kaninchen einen Primäraffekt; Uhelnhuth & Mulzer sahen bei einem Kaninchen, das mit Leber-Milz-Knochenmarkbrei eines an beiden Hoden erkrankten Kaninchens intraskrotal geimpft worden war, typische Hodensyphilis mit reichlichen Spirochäten entstehen. Auch der von Tomasczewski beobachtete Fall, daß die vergrößerte Halsdrüse eines Kaninchens, das nach subskrotaler Infektion syphilitische Sklerosen aufwies, bei Uebertragung auf ein anderes Tier ein derbes, erodiertes Infiltrat mit zahlreichen Spirochäten erzeugte, verdient in diesem Zusammenhange Erwähnung.

Um eine syphilitische Allgemeininfektion bei Kaninchen hervorzurufen, haben Uhlenhuth & Mulzer noch einen anderen Infektionsmodus, nämlich die Einverleibung des Virus auf dem Wege der **Blutbahn,** außerordentlich geeignet gefunden. Werden kleine Mengen von spirochätenhaltigem Saugserum menschlicher Produkte verwendet, so erhält man nach ihren Untersuchungen nur negative Resultate, vermutlich deshalb, weil das Quantum zu gering und derartiges Material für Kaninchen nicht genügend virulent ist. Am besten wird Hodenmaterial syphilitischer Kaninchen benutzt, das man fein zerkleinert, mit Kochsalzlösung schüttelt und extrahiert und schließlich auspreßt. Die so gewonnene, zahlreiche bewegliche Spirochäten enthaltende Aufschwemmung dient zur Injektion. Um die Erscheinungen

generalisierter Syphilis in möglichst regelmäßiger, vollkommener und vielgestaltiger Weise zu erhalten, ist die Wahl ganz junger, mehrere Tage bis Wochen alter Kaninchen empfehlenswert. Nach intracardialer Einspritzung von 1—2 ccm der spirochätenhaltigen Hodenextrakte erzielten Uhlenhuth & Mulzer fast ausnahmslos bei den Versuchstieren Allgemeinsyphilis. Die Injektion erfordert nur wegen der akut wirkenden Organgifte, die in den wässerigen Auszügen vorhanden sein können, einige Vorsicht; es sind langsam geringe Mengen der stark verdünnten Emulsion einzuspritzen, auch durch Zusatz von normalem Kaninchenserum läßt sich die Wirkung der Organgifte paralysieren. Die ersten Erscheinungen zeigen sich gewöhnlich nach 6—10 Wochen, indem bei struppigem Fell, verminderter Freßlust und Abmagerung Hautveränderungen auftreten, und zwar in der Regel zunächst ein derbelastischer, gummiähnlicher, spirochätenhaltiger Tumor an der knorpeligen Nasenöffnung. Am Schwanzende pflegt sich ebenfalls eine kolbige, derbelastische Auftreibung zu entwickeln. Beide Anschwellungen, an Nase und Schwanz, wachsen, und zugleich entstehen an anderen Hautstellen, wie Nasenrücken, Kinn, Ohrwurzel usw. linsen- bis erbsengroße Tumoren, die sich im wesentlichen aus Granulationsgewebe zusammensetzen und massenhaft Spirochäten enthalten. An weiteren Erscheinungen beobachteten Uhlenhuth & Mulzer Auftreibungen der Endglieder verschiedener Zehen, Erkrankungen des Nagelbetts, Geschwüre am Knie oder an der Fußwurzel, papulöses Syphilid am Anus usw., stets mit Spirochätengehalt. Hervorzuheben ist, daß weder Drüsenschwellungen noch sichtbare Veränderungen innerer Organe bei der generalisierten Syphilis junger Kaninchen nachzuweisen sind. Wohl aber liefern Verimpfungen von Organen und Blut auf Kaninchenhoden positive Ergebnisse.

Erwachsene Kaninchen sind von der Blutbahn aus weniger leicht zu infizieren; zum mindesten läßt sich eine Verallgemeinerung des Virus nicht mit gleicher Regelmäßigkeit erreichen wie bei jungen Individuen. Nach intravenöser Einspritzung von 5—10 ccm spirochätenhaltiger Hodenextrakte stellen sich, wie Uhlenhuth & Mulzer schon bei ihren ersten Versuchen fanden, nach ca. 3 Monaten Erscheinungen an Hoden und Hodenhaut, ganz ähnlich wie bei direkter Hodenimpfung, ein, bestehend in zirkumskripter syphilitischer Orchitis und Periorchitis, sowie Erosionen auf der Skrotalhaut. Ferner kam es bei diesen Tieren etwa 6 Wochen nach Abheilung der Hodenaffektion zu einer oberflächlichen syphilitischen Hornhauterkrankung. Andere Allgemeinsymptome scheinen nach den Erfahrungen der genannten Autoren nur bei sehr hoher Virulenz des Impfmaterials zur Beobachtung zu gelangen; sie beschreiben, bei Verwendung ihres hochwirksamen Passagevirus, noch knötchenartige Verdickungen an den Augenlidrändern, ulzerokrustöse Effloreszenzen an den Extremitäten, Tumoren am Schwanz, Syphilid an der Nackenhaut, primäraffektähnliche Tumoren am After und an der Scheide. Alle diese Veränderungen, die allmählich abheilen können, enthalten zahlreiche Spirochäten und lassen sich mit Erfolg auf Affen, Meerschweinchen und Ziegen weiter verimpfen.

Bemerkenswert ist, daß Uhlenhuth & Mulzer auch eine hereditäre Uebertragung der Infektion feststellen konnten. Ein trächtiges Kaninchen, das durch intravenöse Injektion größerer Mengen spiro-

chätenreicher Hodenemulsion infiziert worden war und später Zeichen schwerer Allgemeinsyphilis darbot, warf zwei Junge, von denen das eine nach 70 Tagen mit Nasen- und Schwanztumor, sowie charakteristischer Keratitis erkrankte. Die Spirochäten, die sich massenhaft vorfanden, hatten also die Placenta passiert.

Daß Nachimpfungen bei geheilten Tieren öfters angehen, eine eigentliche Immunität also bei der Kaninchensyphilis nicht zu bestehen scheint, sei nur kurz erwähnt. Vgl. hierüber den Abschnitt „Immunität“.

Die experimentelle Kaninchensyphilis, namentlich in der Form der Hoden- und Skrotalinfektion, hat auch in diagnostischer Hinsicht wertvolle Aufschlüsse gebracht. Durch Verimpfung kongenital-syphilitischen Materials auf Kaninchenhoden konnte M. Koch den Nachweis virulenter Spirochäten in der Leber eines Kindes erbringen; ähnliche Beobachtungen bei kongenitaler und tertiärer Lues wurden an früherer Stelle, bei Besprechung der Kaninchenkeratitis, erwähnt. Von besonderem Interesse sind die in letzter Zeit von Uhlenhuth & Mulzer mit Blut und anderen Körperflüssigkeiten syphilitischer Menschen angestellten Experimente. Die Blutproben wurden in verschiedenen Stadien der Infektion aus der Vena mediana entnommen, das Blut durch Schütteln mit Glasperlen defibriniert und in Mengen von 2 ccm in Kaninchenhoden injiziert, in einigen Versuchen auch unter die Skrotalhaut gespritzt. Obwohl mikroskopisch (Dunkelfeld) Spirochäten nicht zu entdecken waren, fiel der Tierversuch in vielen Fällen positiv aus. Sowohl Blut der primären Krankheitsperiode, selbst bei Fehlen von Lymphdrüsenschwellung und Wassermannscher Reaktion, als auch Blut des Sekundärstadiums erwies sich als virulent. Ebenso ging in einem Falle von latenter Lues, nämlich bei der symptomlosen, aber positiven Wassermann aufweisenden Mutter eines hereditär-syphilitischen Kindes, die Blutimpfung bei einem Kaninchen an. Blut der tertiären Periode und Produkte der tertiären Syphilis lieferten bisher nur negative Ergebnisse. Das Blutserum sekundär-syphilitischer Personen zeigte sich ebenso infektiös wie das Blut; auch das Sperma eines allgemeinsyphilitischen Mannes rief nach Verimpfung auf Kaninchenhoden bei allen drei Tieren des Versuches typische syphilitische Veränderungen hervor. Milch oder Colostrum, sowie Spinalflüssigkeit von Tabikern und Paralytikern wurden ohne Erfolg verimpft. Aumann hat neuerdings gleichfalls durch Kaninchenimpfung (Hoden) in Blut und Blutserum, die sich mikroskopisch spirochätenfrei zeigten, den Nachweis von Spirochäten erbringen können; nach seinen Beobachtungen ist die Periode kurz vor dem Auftreten oder während des Erscheinens der Roseola zur Blutgewinnung am geeignetsten.

Syphilis anderer Tierarten.

Versuche an Meerschweinchen wurden schon wiederholt vorgenommen, ohne daß beweisende Resultate zu erzielen waren. Legros & Lancereaux beschrieben 1867 spezifische Erscheinungen bei Meerschweinchen, ebenso gab Siegel an, daß Meerschweinchen und Mäuse der syphilitischen Infektion zugänglich seien, doch können derartige Mitteilungen ohne Spirochätennachweis einer strengen Kritik nicht standhalten. Auch hier war es Bertarelli, der als erster einwandfrei feststellte, daß Meerschweinchen mit Syphilis infiziert

werden können. Hornhautimpfungen, die er zunächst mit Menschenmaterial vornahm, verliefen völlig ergebnislos, wohl aber gelang es ihm, bei Verwendung von Corneamaterial syphilitischer Kaninchen in einigen wenigen Fällen bei Meerschweinchen eine Keratitis, mit Spirochäten zu erzeugen. Späterhin sah Truffi bei Einbringen von Kaninchen-Passagevirus in kleine Hauttaschen der Skrotalgegend nach einer Inkubationszeit von 10—20 Tagen knotenförmige Infiltrate (Primäraffekte) auftreten, jedoch glückte die Weiterimpfung auf andere Meerschweinchen nicht; auch Rückimpfung auf Kaninchen versagte. In ähnlicher Weise erzeugte Tomasczewski mit Menschen- und Kaninchenmaterial durch subskrotale Impfung Sklerosen, die er aber im Gegensatz zu Truffi von Tier zu Tier bis zur 3. Generation weiter übertragen und auch auf Kaninchen zurückimpfen konnte. Stets fanden sich zahlreiche Spirochäten. Auch W. H. Hoffmann, Uhlenhuth & Mulzer und Margolis berichten über erfolgreiche Meerschweinchenimpfungen. Offenbar aber steht das Meerschweinchen hinsichtlich der Empfänglichkeit für Syphilis Affen und Kaninchen erheblich nach, denn abgesehen von der Unsicherheit des Resultates bleiben die Impfeffekte meist klein und schwinden rasch, und Drüsenschwellungen sind nie vorhanden. Auch Passagen scheinen die Virulenz nicht zu steigern (Tomasczewski).

Verschiedene andere Tierarten sind ebenfalls seit langer Zeit auf ihre Empfänglichkeit für Syphilis geprüft worden. Uebertragungsversuche wurden an Kaltblütern (Fröschen und Salamandern), Vögeln, Katzen, Hunden, Ziegen, Schafen, Hasen, Rindern, Pferden und Schweinen ausgeführt. Im allgemeinen blieben alle diese Experimente ohne Erfolg, und erst neuerdings gelangten einige sichere positive Befunde zur Veröffentlichung. Hoffmann & Brüning erzeugten bei Hunden primäre Hornhautsyphilis, und Bertarelli konnte gleichfalls nach Impfung mit Kaninchenmaterial (Keratitis) in die vordere Kammer nach 2—3 Wochen Keratitis mit Spirochätenbefund hervorrufen. Bei Schafen hatten Bertarelli und E. Hoffmann den gleichen Erfolg, bei Ziegen erhielt Hoffmann durch Augenimpfung, bei Ziegenböcken Uhlenhuth & Mulzer durch Hodenimpfung positive Impfeffekte, bei Katzen erzeugten Levaditi & Yamanouchi eine Keratitis specifica. Die ältere Angabe von Auzias-Turenne (1866), der bei einer Katze syphilitische Papeln und Plaques erhalten haben will, ist in neuerer Zeit nicht wieder bestätigt worden. Bei Schweinen ist es Martineau zuerst gelungen, Veränderungen hervorzurufen, die er als Impfsyphilis betrachtete. Auch Adrian, sowie Hügel & Holzhauser wollen später bei Schweinen positive Resultate erhalten haben, wogegen Neisser zu einem abweichenden Ergebnis gelangte. Von einer größeren Zahl von Schweinen, denen Neisser Blut, ferner die verschiedenen syphilitischen Gewebe, Sekrete von Primäraffekten usw. unter die Haut einspritzte oder in die Haut einrieb, zeigte nur ein einziges Tier ein rezidivierendes, papulöses Exanthem von zweifelhaftem Charakter. Weitere Versuche von Neisser & Veiel an Schweinen, deren Widerstandsfähigkeit durch Zuführung von Antikomplement künstlich herabgesetzt wurde, hatten gleichfalls keinen Erfolg. Hornhautimpfungen am Schwein verliefen in Bertarellis Versuchen negativ, nach Impfung an der Bauchhaut sah Grouven eine Sklerose entstehen, fand aber keine sicheren Spirochäten; nach skrotaler Infektion konstatierte Schereschewsky Spirochätenvermehrung.

Die von Piorkowski bei Pferden nach intravenöser Injektion syphilitischen Blutes beschriebenen Erscheinungen lassen den Einwand zu, daß es sich um ein nichtspezifisches Serumexanthem gehandelt habe.

4. Züchtung der Spir. pallida.

Die Züchtung der Spir. pallida wurde lange Zeit vergeblich versucht. Bertarelli, Volpino & Bovero erhielten bei Verimpfung von Drüsensaft Syphilitischer in Menschenblut, das mit 50 Proz. Natr.

citr. versetzt war, bei 27—30° und bei 37° nur negative Resultate. De Souza & Pereira erzielten in Citratblut mit Kochsalzzusatz ebensowenig Wachstum. Auch auf anderen Substraten, wie Ascites, Blutagar usw. sah man anfänglich keine Vermehrung (Hoffmann, Ficker). Die Mitteilungen von Leuriaux & Geets über künstliche Züchtung der Syphilisspirochäte auf erstarrtem Schweineserum und die hierbei zu beobachtenden Formveränderungen (Siegelsche Protozoen, Trypanosomen, Spirochäten usw.) konnten einer ernsten Kritik nicht standhalten. Das gleiche gilt von den erst neuerdings veröffentlichten Angaben Spenglers.

Mehrfach wurde eine längere Haltbarkeit der Spirochäten in vitro oder im hängenden Tropfen wahrgenommen, auch über eine Anreicherung berichtet. Besonderes Interesse beanspruchen in dieser Hinsicht die Befunde von Volpino & Fontana, die von anderen Untersuchern (Hoffmann, Eitner u. a.) zwar nicht bestätigt werden konnten, aber doch wohl nach unseren heutigen Erfahrungen auf richtiger Beobachtung beruhten. Volpino & Fontana übertrugen syphilitische Produkte (Primäraffekte und Papeln) in Blut, Serum, Serumagar und andere Nährböden und fanden bei Aufbewahrung im Brutschrank (37°) nach längerer Zeit noch lebende Spirochäten und deutliche Vermehrung. Trotz dieser zum Teil beträchtlichen Anreicherung, bei der auch die Begleitbakterien sich stark vermehrten, gelangen weitere Uebertragungen nicht. Lebailly sah in Leber und Milz eines hereditär-syphilitischen Foetus, die er in sterilisierten Röhrchen bei 37° aufbewahrte, nach 14 Tagen die Spirochäten lebend und zum Teil stark vermehrt. Auf Ascites erhielt Schereschewsky eine deutliche Anreicherung. Mit Hilfe der Kollodiumsäckchenmethode konnten Levaditi & Mc. Intosh zwar im Tierkörper, nicht aber in vitro Kulturen erzielen. Wurden die Säckchen mit Menschenserum, das $^1/_2$ Stunde bei 60° erhitzt worden war, gefüllt, mit Syphilismaterial vom Affen infiziert und nun in die Bauchhöhle von Affen eingenäht, so fanden sich bei der Untersuchung nach 23 Tagen in dem Säckcheninhalt zahlreiche Spirochäten vom Pallidatypus; die Fortzüchtung gelang auf diese Weise im Affen- und Kaninchenkörper durch viele Passagen. Auch diese interessanten Versuche entsprachen noch nicht dem Begriff einer eigentlichen Züchtung, ganz abgesehen davon, daß Mühlens & Löhe mit der gleichen Methode nur negative Resultate zu verzeichnen hatten. Kollodium- und Schilfrohrsäckchen, mit Menschen-, Affen- usw. Serum gefüllt und mit Reiz- oder Saugserum von Primäraffekten, nässenden Papeln usw. beimpft, lieferten ihnen im Peritoneum von Affen, Hund und Kaninchen keine Kulturen. Auch alle anderen Kulturversuche von Mühlens & Löhe verliefen zunächst erfolglos.

Die erste Mitteilung über die gelungene Züchtung der Spirochaeta pallida stammt von Schereschewsky. Er erhielt in halberstarrtem Pferdeserum, in das Gewebsstückchen menschlicher Syphilis eingetragen wurden, nach einer Reihe von Tagen eine Mischkultur von Spirochäten und anderen Bakterien und konnte diese Kulturen durch Generationen hindurch weiter verimpfen. Die Spirochäten wurden von ihm als identisch mit der Pallida angesprochen, obwohl alle Tierversuche negativ ausfielen, auch trotz vieler Bemühungen eine Reinkultivierung nicht glücken wollte. Es ist das Verdienst von Mühlens, hier den entscheidenden Fortschritt gebracht und als erster die Spir.

pallida in Reinkultur gezüchtet zu haben. Aus einer nach dem Schereschewskyschen Verfahren gewonnenen Mischkultur, zu der die Drüse eines Sekundärsyphilitischen als Ausgangsmaterial gedient hatte, gelang es ihm, die Spirochäten von den Begleitbakterien zu befreien und rein weiter zu kultivieren. Die morphologische Uebereinstimmung war eine so weitgehende, daß an der Identität der Reinkultur mit der Spir. pallida, zumal im Hinblick auf die Herkunft aus Drüsenmaterial, nicht gezweifelt werden konnte, indessen ermangelte auch dieser Stamm der Tierpathogenität. Der letzte wichtigste Beweis für die gelungene Züchtung des Syphiliserregers wurde daher erst erbracht, als Bruckner & Galasesco, vor allem aber Sowade mit Hilfe von Mischkulturen, Noguchi, später auch W. H. Hoffmann mit Reinkulturen bei Kaninchen syphilitische Veränderungen erzeugen konnten. Damit war nicht nur die Pallida-Kultur als solche bestätigt und identifiziert, sondern zugleich der letzte Zweifel an der ätiologischen Bedeutung der Spirochaeta pallida — wenn er überhaupt noch möglich war — endgültig beseitigt. Eine weitere Zahl von Forschern (Levaditi & Stanesco, Arnheim, Boas, Tomasczewski, Nakano, Shmamine u. a.) haben sich außer den bereits genannten mit der Frage der Pallida-Züchtung beschäftigt und unsere Erfahrungen und Kenntnisse auf diesem Gebiete der experimentellen Syphilisforschung durch wichtige Arbeiten wesentlich gefördert. Uebereinstimmend ergibt sich hieraus die Tatsache, daß es in Bestätigung der ersten Angaben von Schereschewsky und Mühlens möglich ist, die Syphilisspirochäte aus spezifischen Produkten herauszuzüchten und rein zu kultivieren, die Kulturspirochäten fernerhin auch auf Tiere erfolgreich zu verimpfen, und nur über die Zweckmäßigkeit bzw. Sicherheit der verschiedenen, hierfür erprobten und empfohlenen Methoden, sowie einige weniger wesentliche Einzelheiten gehen die Ansichten auseinander. Jedenfalls bereitet die Gewinnung von Spirochätenkulturen aus spirochätenhaltigem Material noch immer Schwierigkeiten genug, und es gelingt auch dem Geübten, aus Gründen, die der Aufklärung bedürfen, keineswegs in jedem Falle, zum Ziel zu kommen. Nicht minder schwierig, ja fast noch schwieriger erscheint es, aus den Anfangskulturen, die in der Regel durch fremde Bakterienarten verunreinigt sind, die Spirochäten zu isolieren, so daß selbst heute, nach vieljährigen Bemühungen zahlreicher Forscher, die Zahl der in den einzelnen Laboratorien existierenden Stämme von Spirochätenreinkulturen noch eine recht beschränkte sein dürfte.

Ueber die Ergebnisse der Spirochätenzüchtung ist im einzelnen folgendes zu berichten.

Methoden der Züchtung.

1) Das Verfahren von Schereschewsky bedient sich, wie bereits erwähnt, des halberstarrten Pferdeserums. Nach der von dem Autor gegebenen Vorschrift werden enge kurze Röhrchen bis zu $^4/_5$ mit Pferdeserum gefüllt und mit gut schließendem Kork versehen. Hierauf werden die Röhrchen im Wasserbade bei 58—60° so lange gehalten, bis das Serum eben im Koagulieren begriffen ist, und nun im Brutschrank bei 37° aufbewahrt. Vor dem dritten Tage soll der Nährboden, der klar und durchsichtig ist, nicht benutzt werden; verunreinigendes Bakterienwachstum an der Oberfläche ist mit der glühenden Platinöse zu beseitigen. Das Impfmaterial, in Form von kleinen Gewebsstückchen (Papeln, Kondylomen, Primäraffekten usw.), wird mittels des Platindrahts in die Tiefe des gallertigen Nährbodens versenkt. Nach 5—12 Tagen läßt sich durch die mikroskopische Untersuchung einer am besten mit Kapillar-

pipette entnommenen Probe reichliches Spirochätenwachstum feststellen, wobei zugleich meist eine Verflüssigung des Nährbodens durch die Begleitbakterien und intensiver fauliger Geruch der Mischkultur wahrzunehmen ist. SCHERESCHEWSKY erhielt auf diese Weise in zahlreichen Fällen Spirochätenkulturen, die er dann — immer verunreinigt mit anderen Bakterien — durch weitere Ueberimpfungen in beliebigen Generationen fortzüchten konnte.

Nach der gleichen Methode gelangten MÜHLENS, LEVADITI & STANESCO, BRUCKNER & GALASESCO, ARNHEIM, W. H. HOFFMANN, SOWADE, TOMASCZEWSKI u. a. in den Besitz von Mischkulturen der Pallida. Das Verfahren von SCHERESCHEWSKY hat sich somit zur Züchtung der Syphilisspirochäte aus syphilitischen Produkten bewährt. Hinsichtlich der Häufigkeit des Erfolges lauten die Angaben widersprechend. Während von mancher Seite nur über vereinzelte positive Befunde berichtet wird, UHLENHUTH & MULZER in zahlreichen Versuchen sogar kein einziges Mal eine Kultur erhielten, andere Untersucher ihre Spirochätenstämme nach kurzem eingehen sahen oder nur über wenige Generationen weiterzüchten konnten, hatten MÜHLENS, HOFFMANN u. a., in Bestätigung der Angaben SCHERESCHEWSKYs, nicht mit besonderen Schwierigkeiten zu kämpfen und gelangten relativ häufig zum Ziele. Unter 76 Fällen erhielt MÜHLENS 14mal Mischkulturen der Spir. pallida, die sich weiterzüchten ließen. SOWADE gibt in letzter Zeit sogar an, daß man fast mit Regelmäßigkeit nach der SCHERESCHEWSKYschen Methode Spirochätenkulturen gewinnen und fortzüchten könne.

Einige Modifikationen, die von der einen oder anderen Seite vorgeschlagen wurden, sind unwesentlicher Art und beziehen sich hauptsächlich auf die Sterilisierung und Koagulation des Serums, den Verschluß der Röhrchen usw. Statt der Zentrifugengläser, wie sie SCHERESCHEWSKY ursprünglich empfahl, können gewöhnliche Reagenzgläser, in entsprechend hoher Schicht (12—15 ccm) gefüllt, mit Vorteil benutzt werden, statt des Korkverschlusses Wattestopfen mit oder ohne Gummikappe, Ueberschichten mit flüssigem Paraffin ist ebenfalls angeraten worden, und bezüglich der Serumpräparation ist lediglich darauf zu achten, daß die Durchsichtigkeit des halbstarren Nährbodens möglichst erhalten bleibt. Trübung schadet zwar der Entwickelung der Spirochäten nichts, erschwert aber die Beobachtung. SCHERESCHEWSKY hält neuerdings das Serum 1 Stunde bei 57—58° (Wasserbad) und läßt die Temperatur dann allmählich auf 70° ansteigen; SOWADE empfiehlt, 3mal je 2 Stunden auf 58° zu erwärmen und schließlich die Temperatur etwas zu erhöhen, bis Erstarrung des Serums zur Gallerte erfolgt.

2) Von SHMAMINE ist unlängst ein Verfahren angegeben worden, das zwar ebenfalls von dem Pferdeserum Gebrauch macht, aber doch manche Abweichungen von der SCHERESCHEWSKYschen Methode aufweist. Als Nährboden benutzt SHMAMINE statt des reinen Pferdeserums ein Serum mit Zusatz von ameisensaurem oder besser nukleinsaurem Natron (BÖHRINGER), wovon 1—1,5 g unter Umrühren in 200 ccm Pferdeserum gelöst wird. Durch Einleiten von CO_2 (2—3 Minuten) mittels des KIPPschen Apparates wird die Lösung zunächst klarer gemacht, das Serum hierauf in hoher Schicht in Reagenzgläser gefüllt, 3 Tage je 1 Stunde auf 60° erhitzt und am 4. Tage langsam auf 70° gebracht. Die Erstarrung des Serums wird dabei unter fortgesetzter genauer Beobachtung zu verschiedenen Zeiten unterbrochen, so daß Nährböden von weicher, mittelharter und harter Konsistenz erhalten werden. Die beiden letzteren dienen zur Gewinnung der 1. Generation aus dem Ursprungsmaterial, der weichere Nährboden zur späteren Isolierung der Reinkultur. Die Beimpfung der Röhrchen erfolgt entweder mit Gewebspartikelchen oder mit Reizserum (Stichkultur), der Verschluß mit Kork- oder Gummistopfen.

Das Wachstum bei 37° vollzieht sich ähnlich wie auf dem Schereschewsky-Nährboden, unter Verflüssigung des Serums. Frühestens 6—7 Tage nach der Impfung darf mikroskopisch untersucht werden; bei positivem Ergebnis finden sich neben verschiedenen Bakterienarten die charakteristischen Spirochäten. Die Gewinnung der ersten Spirochätenmischkultur stellt nach SHMAMINE die schwierigste Aufgabe der ganzen Pallidazüchtung dar und ist ihm in 3 Fällen, 2mal aus menschlichen Produkten, 1mal aus Kaninchensyphilis, mit Hilfe der hier angegebenen Methode, nicht aber auf einfachem Pferdeserum gelungen. Weitere Generationen gingen auch auf dem SCHERESCHEWSKYschen Serum an.

3) NOGUCHI benutzt zur Züchtung der Pallida aus menschlichem Material einen Nährboden, der sich aus zwei Teilen (2-proz.) schwach alkalischem Agar und 1 Teil Ascites- oder Hydrocelenflüssigkeit zusammensetzt. Der Nährboden wird in Mengen von 15 ccm in Reagenzgläser gefüllt, jedes Röhr-

chen außerdem mit einem Stückchen sterilen frischen Kaninchenorgans (Niere oder Hoden) beschickt und nach oben mit ca. 3 ccm flüssigem Paraffin abgeschlossen. Das Aussaatmaterial wird in einer Kochsalzlösung mit Zusatz von Natr. citr. (1 Proz.) möglichst fein zerschnitten und zerrieben und alsdann auf den Boden des Röhrchens gebracht bzw. mittels Pipette eingetragen. Stets sind gleichzeitig eine Anzahl von Röhrchen anzulegen. Erst nach 2—3-wöchigem Aufenthalt im Brutschranke sollen die Kulturen untersucht werden, um nicht vorher das Wachstum zu stören. Nach dieser Methode, die sich ihm auch für die Züchtung der Spir. refringens bewährt hat, konnte Noguchi in einer Reihe von Fällen Mischkulturen der Pallida erhalten und weiterzüchten.

4) Ganz ähnlich verfährt Arnheim, der sich eines Serumagars bedient und in den nach der Mischung von Serum und Agar noch flüssigen Nährboden ganz geringe Mengen des syphilitischen spirochätenhaltigen Materials einbringt. Von dem ersten Röhrchen werden durch Uebertragung auf weitere Röhrchen in bekannter Weise Verdünnungen hergestellt. Es empfiehlt sich, in jedem Falle etwa 4 Serien zu 4 Verdünnungen anzulegen. Nach dem Erstarren kommen die Röhrchen in den Brutschrank. Versenkung von frischen Gewebsstückchen von Kaninchen auf den Boden des Nährsubstrats erscheint vorteilhaft; statt des Serumagars leistet auch Ascitesagar gute Dienste. Unter 22 Fällen erhielt Arnheim 13 positive Resultate, wobei aber niemals alle Röhrchen der gleichen Probe angingen. Um die Gewebsstücke herum, sowie in der Umgebung anderer Bakterienkolonien fanden sich in Form hauchiger Trübungen zahlreiche Spirochäten, auch isolierte Spirochätenkolonien von höchstens Stecknadelkopfgröße waren zu beobachten. Die Kulturen, wie auch die leicht zu erreichenden weiteren Uebertragungen waren mit anderen Bakterien vermischt.

5) Proca, Danila & Stroe erhielten auf halberstarrtem Pferdeserum nach Schereschewsky unter 47 Fällen von Syphilis nur 9mal Kulturen von Spirochäten, von denen wiederum nur 3 bei weiteren Passagen angingen. Sie empfehlen zwei Nährböden, mit denen sie zu weit besseren Resultaten gelangten, und zwar Pyrogallolserum und Gentianaviolettserum. Die Vorschriften lauten: a) Pyrogallolserum. Zu 10 ccm Serum vom Pferd oder Kalb (fraktioniert sterilisiert) wird 1 ccm Pyrogalluslösung (1 g Acid. pyrogall., 2 g NaHO, 100 ccm Aq. dest.) hinzugefügt; Koagulation bei 80°. Zusatz von Formol (1:1000) hält andere Bakterien stark zurück, ohne die Spirochäten im Wachstum zu behindern. b) Gentianaviolettserum. Serum (wie bei a) und Gentianaviolett (0,1 cg GV : 300 ccm physiologische NaCl-Lösung) werden zu gleichen Teilen gemischt. Koagulation bei 80°.

Zur Aussaat wurde von den Autoren stets Reizserum syphilitischer Produkte benutzt. Auf den beiden Nährmedien gelang es ihnen unter 45 Fällen 32mal Kulturen zu erhalten, wobei sich die Spir. pallida stets in Symbiose mit anderen Arten (Spir. refringens, Bac. fusiformis mobilis u. a.) fand. Auch die Züchtung von Zahnspirochäten ist mit Hilfe des Pyrgallolserums möglich.

6) Die Kultivierung der Syphilisspirochäte aus Kaninchenmaterial ist Noguchi durch folgendes Verfahren geglückt. Als Kulturmedium wird ein flüssiger Nährboden, nämlich Serumwasser (1 Teil Serum : 3 Teile dest. Wasser) benutzt, dem man frisches Kaninchengewebe (Niere oder Hoden) in größeren Stücken hinzufügt. Die mit dem Impfmaterial beschickten und mit flüssigem Paraffin überschichteten Röhrchen werden nun durch ein sehr kompliziertes Verfahren unter streng anaërobe Bedingungen gebracht, indem man zunächst mittels Wasserstoffs, dann durch Pyrogallol und Luftpumpe die letzten Spuren von Sauerstoff beseitigt. Noguchi hat auf diese Weise 6 Stämme von Kaninchenspirochäten, darunter einen sogleich in Reinkultur, erhalten.

Für die Züchtung der Spir. pallida ergibt sich aus den vorliegenden Beobachtungen eine Reihe gemeinsamer Gesichtspunkte. Was zunächst das Impfmaterial anlangt, so ist es offenbar erheblich leichter, aus menschlichen Produkten ein Wachstum zu erzielen als aus den spezifischen Veränderungen der Kaninchensyphilis, insbesondere den Hodensyphilomen. Diese Tatsache entspricht nicht den von vornherein gehegten Erwartungen und erscheint auffällig, insofern, als man in den Hodentumoren syphilitischer Kaninchen gewöhnlich enorme Spirochätenmengen ohne irgendwelche Begleitbakterien, also gewissermaßen eine Reinkultur in vivo als Ausgangsmaterial zur Verfügung hat. Der vermeintliche Vorteil hat sich aber

gerade als Hindernis herausgestellt; wenigstens spricht alles dafür, daß die gleichzeitige Anwesenheit andersartiger, sauerstoffliebender Bakterien die erste Ansiedlung der Spirochäten auf künstlichem Nährboden in hohem Maße begünstigt, vielleicht durch Unterstützung der anaëroben Bedingungen. An der für Züchtungszwecke wenig geeigneten Wahl des Impfmaterials sind offenbar die langjährigen Bemühungen Uhlenhuths & Mulzers in der Hauptsache gescheitert. Auch Noguchi, dem ursprünglich als einzigem die Kultivierung der Pallida aus Kaninchenhoden gelang, gibt ausdrücklich an, daß er seine 6 Stämme erst als Resultat unzähliger Versuche gewonnen hat. Später konnten W. H. Hoffmann und Nakano gleichfalls Kaninchenspirochäten (auf erstarrtem Pferdeserum) züchten, in jüngster Zeit hat Shmamine über einen Fall berichtet, die Ergebnisse aller übrigen Forscher aber beziehen sich auf Kulturen aus Menschenmaterial. Primäraffekte und nässende Papeln scheinen am geeignetsten zu sein; auch aus der Milz eines syphilitischen Fötus erhielt Schereschewsky Spirochätenwachstum. Gewebs-(Reiz-)Saft wird von Mühlens für wenig brauchbar erklärt, wogegen Proca, Danila & Stroe ausschließlich mit diesem Stoff zu ihren Kulturen gelangt sind und auch Shmamine das gleiche Verfahren empfiehlt.

Für die Aussaat des Materials ist es wichtig, Gewebsstückchen, von deren Spirochätenreichtum man sich zuvor mikroskopisch überzeugt hat, in gut zerkleinertem Zustand, also zerquetscht, zerzupft, zerrieben oder dergl., in die Tiefe des Nährbodens zu versenken. Dabei wird ziemlich allgemein empfohlen, sich möglichst in der Mitte der Serum- oder Serumagarsäule zu halten, und nur Sowade und Schereschewsky raten gerade umgekehrt dazu, das Impfstück in den kapillaren Raum zwischen dem Nährboden und der Glaswand des Röhrchens einzuschieben; auch bringen sie aus besonderen Gründen (cf. weiter unten) das Gewebsstückchen nur etwa bis zur Grenze des oberen und mittleren Drittels in das Kulturmedium. Die Menge des Aussaatmaterials nicht zu gering zu bemessen, gilt als anerkannte Regel, von der allein die Vorschrift Arnheims abweicht, nur äußerst geringe Materialmengen zu verimpfen und auch diese noch weiterhin zu verdünnen. Stets ist es erforderlich, eine große Anzahl von Kulturen anzulegen, da es nicht an Angaben fehlt, wonach von 20, 30 und selbst mehr Röhrchen nur das eine oder andere Spirochätenwachstum zeigte.

Auch bei der Weiterimpfung ist damit zu rechnen, daß unter Umständen nur ein gewisser Bruchteil der Kulturen angeht, und infolgedessen auf die Uebertragung reichlichen Impfmaterials und Impfung möglichst zahlreicher Röhrchen Bedacht zu nehmen. Für Mischkulturen auf dem Schereschewskyschen Pferdeserum empfiehlt Hoffmann alle 10—20 Tage Tröpfchen des verflüssigten Nährbodens mit Glaskapillaren weiter zu verpflanzen; Stichkulturen sind gleichfalls zu verwenden, doch tritt die Entwickelung langsamer ein. Ueber die weiteren morphologischen, kulturellen und biologischen Eigenschaften der Kulturspirochäten wird später berichtet (vgl. S. 806).

Gewinnung der Reinkultur.

Nach den bisherigen Erfahrungen scheint es mit den größten Schwierigkeiten verbunden zu sein, die Spir. pallida aus menschlichem

oder tierischem Gewebe direkt rein zu züchten. Außer einem einzigen, von Noguchi berichteten Falle sind alle Untersucher, denen die Reinkultivierung geglückt ist, immer erst auf dem Umwege über die Mischkultur zum Ziele gelangt. Es ist bemerkenswert, daß die wenigen, aus Produkten der Kaninchensyphilis stammenden Pallidakulturen, die zurzeit vorhanden sind, so gut wie ausnahmslos bei unreinem Ausgangsmaterial, d. h. bei Anwesenheit von Begleitbakterien, erhalten wurden. Die Möglichkeit, nach den Methoden von Nakano und Sowade (cf. Nr. 6 und 8) schon in der ersten Generation die Spirochäten aus dem Gewebe rein zu isolieren, bedeutet eine außerordentliche Verfeinerung der Technik und Beschleunigung des Verfahrens, beruht aber auch nur auf einer geschickten Beseitigung der originären Mischkultur.

An Methoden der Reinzüchtung kommen folgende in Betracht:

1) Die erste Reinkultur der Spir. pallida wurde von Mühlens mit Hilfe des Verdünnungsverfahrens in Serumagar gewonnen. Als Nährboden diente eine Mischung von 2 Teilen Agar und 1 Teil inaktivierten klaren Pferdeserums. Nach dem Zusammengießen beider Bestandteile wurde in den auf ca. 45^0 gehaltenen, noch flüssigen Serumagar mit einer langen Nadel eine Oese der Ausgangsmischkultur (in Pferdeserum) eingebracht und nach kräftigem Ausschütteln des Platindrahtes mit der gleichen Oese noch die Impfung mehrerer anderer Röhrchen vorgenommen. Die in kühlem Wasser schnell zur Erstarrung gebrachten Röhrchen wurden im Brutschrank gehalten, bis eins der Röhrchen nach 5—7 Tagen in der Tiefe des Nährbodens einige feine, hauchartige wolkige Kolonien zeigte, die sich bei der Untersuchung als vollkommen reine Spirochätenanhäufungen herausstellten. Von den Kolonien gelang die Ueberimpfung und Weiterzüchtung in Stichkultur. Die Reinheit wurde später durch erneute Schüttelkulturen, aus denen immer nur Spirochätenkolonien aufgingen, wiederholt kontrolliert und bestätigt.

Unter Tausenden von Isolierungsversuchen hat Mühlens nur in einem Falle mit dieser Methode Erfolg gehabt. Auch anderen Untersuchern gelang auf dem gleichen Wege die Reinzüchtung der Pallida nicht.

2) W. H. Hoffmann machte sich die Eigenschaften der Spirochäten zunutze, in festen Substraten den Begleitbakterien vorauszuwachsen, von dem Impfstich oder der Mischkolonie in die Umgebung weiter zu wandern und sich in den festen Nährboden „hineinzubohren", ehe andere Bakterien ihnen folgen. Auf dem gleichen Prinzip beruhen auch die meisten der sonst noch empfohlenen Isolierungsmethoden. Nach Arnheim läßt sich die „Abwanderung" der Spirochäten vom Stichkanal an Serumagar-Schnittpräparaten durch die Levaditi-Methode schön zur Darstellung bringen.

Das Verfahren gestaltet sich so, daß von einer Schereschewskyschen Mischkultur in dem gebräuchlichen Serumagar (cf. Mühlens) eine Stichkultur angelegt wird. Von den beimpften Röhrchen zeigen die meisten nach 8 Tagen im Stich selbst ein dickes undurchsichtiges Bakterienwachstum, während rund um den Stich herum, in Ausdehnung von 5—8 mm, eine zarte Trübung besteht, die bei Dunkelfelduntersuchung nur Spirochäten aufweist. Wird vom Rande dieser Trübung auf andere Röhrchen abgeimpft, so lassen sich sofort bzw. nach Wiederholung des Verfahrens Reinkulturen der Pallida gewinnen. Nach vielen Tausenden von Kultur- und Isolierungsversuchen ist W. H. Hoffmann in zweijähriger Arbeit schließlich in den Besitz von 10 sicheren Reinkulturen gelangt, ein Beweis, daß auch diese Methode nur in vereinzelten Fällen zum Ziele führt.

3) Arnheim geht so vor, daß er von der in Serumagar nach dem Verdünnungs-Schüttelverfahren gewonnenen Mischkultur (vgl. S. 802) die hauchig getrübten, rein erscheinenden Spirochätenkolonien abimpft und wieder auf Serumagar überträgt. Die Methode schließt sich der Mühlensschen und auch der Hoffmannschen im Prinzip eng an. Es ist Arnheim bisher in einem Falle eine sichere Reinkultur gelungen, in anderen Fällen wurde zunächst eine sehr erhebliche Verminderung der Begleitbakterien erzielt.

4) Ein einfaches Verfahren empfiehlt Tomasczewski. Wird von einer Schereschewskyschen Mischkultur mittels einer feinen Kapillare ein Tropfen des verflüssigten Mediums wieder in halbstarres Pferdeserum übertragen, aber nur

etwa 3—4 cm tief versenkt, so bildet sich nach durchschnittlich 3—4-tägigem Aufenthalt im Brutschrank ungefähr 2—3 ccm unterhalb der unteren Grenze des Impfstiches, die Serumsäule quer durchschneidend, eine zarte, aber immerhin deutliche und ziemlich scharf abgesetzte Trübung. Sie gleicht einem Präzipitationsringe, wie er sich bei der Schichtprobe, etwa von Eiweiß und Eiweißpräzipitin, bildet. Es ist eigentümlich, daß man auf diese Erscheinung, von der man sich bei sorgfältiger Betrachtung der Röhrchen tatsächlich leicht überzeugen kann, bis dahin nicht aufmerksam geworden war. Unterhalb der Trübung befindet sich eine äußerlich unveränderte und klare Zone, die noch frei von Bakterien ist und nur Spirochäten enthält. Man sprengt nun das Reagenzglas dicht unter dem getrübten Streifen ab, verrührt den hierdurch freigelegten spirochätenhaltigen Teil der Serumsäule mit etwas flüssigem Serum und überträgt mittels Kapillarpipette einige Tropfen der Aufschwemmung in Serumagar. Hier kommt es nach 5—10 Tagen zur Entwickelung der Reinkultur in Form einer diffusen, hauchigen, langsam nach oben wachsenden Trübung. Tomasczewski hat mit Hilfe dieses Kunstgriffes aus der gleichen Mischkultur zu wiederholten Malen die Pallida isolieren können.

5) Noguchi bedient sich zur Reinigung der Spirochätenstämme aus Serumagar eines Verfahrens, das sich fast völlig mit der Hoffmannschen Technik deckt; er legt in dem Nährboden, der mit einem frischen Gewebsstückchen versetzt ist, eine Stichkultur an und impft von der hauchigen Trübung, die sich in der Umgebung des Stichkanals bildet, auf andere Röhrchen weiter.

Für Mischkulturen in Serumwasser, wie er sie bei Verarbeitung von Kaninchenprodukten erhält, hat Noguchi eine andere Art der Behandlung bewährt gefunden und die Reinzüchtung auf dem Wege der Filtration erreicht. Berkefeldfilter lassen die Pallida unter Luftdruck nicht passieren, wohl aber können die Spirochäten, wenn man sie darin züchtet, die Kerze durchwachsen, während Bakterien zurückgehalten werden. Aus einer Mischkultur gelingt es auf diese Weise nach ungefähr 5 Tagen Reinkulturen im Serumwasser zu erhalten. Nicht alle Berkefeldkerzen erweisen sich als geeignet.

6) Auch Nakano hat die Filtration herangezogen, nur mit dem Unterschied, daß er nicht mit flüssigem, sondern mit festem Nährsubstrat arbeitet. Ein Filter (Reichel) wird mit sterilem Pferdeserum gefüllt und in einen gleichfalls mit Pferdeserum beschickten Glaszylinder eingesetzt, die ganze Apparatur alsdann durch Gummi- oder Korkstopfen gut verschlossen und 4 Tage je 4 Stunden bei 58° sterilisiert. Schließlich wird das Serum durch halbstündiges Erhitzen auf 65° zur Erstarrung gebracht. Impft man nun den Filterinhalt mit einer Spirochätenmischkultur, so erscheinen nach 3—10 Tagen an der Außenseite des Filters zarte grauweißliche, punkt- oder sichelförmige reine Spirochätenkolonien, die nun sofort abgeimpft und weiter übertragen werden müssen. Das Verfahren gelingt auch, wenn man nicht erst von Mischkulturen ausgeht, sondern das spirochätenhaltige Syphilismaterial direkt in den Filterkulturapparat hineinimpft. Nakano vermochte im ganzen 12 verschiedene Stämme der Spir. pallida rein zu züchten.

7) Shmamine hat zwei verschiedene Methoden der Reinzüchtung erprobt.

Isolierung I. Von der Mischkultur wird eine Stichkultur in weichem oder mittelhartem Serumnährboden (cf. S. 801) angelegt, worauf es nach einigen Tagen entlang dem Stichkanal zu einer starken Trübung kommt, die sich nach der Peripherie hin allmählich auflöst. Während sich im Bereich der Trübung die Spirochäten meist noch in Begleitung von Bakterien finden, trifft man außerhalb des makroskopisch sichtbaren Randes der Trübung reines Spirochätenwachstum. Impft man von dieser Stelle ab, so kann man zur Reinkultur gelangen.

Isolierung II. Die Methode geht zurück auf die alte Mühlenssche Schüttelkultur, unter gewisser Modifikation des Nährbodens und der Beimpfung. Als Nährboden dient ein Serumzuckeragar von folgender Zusammensetzung: Zu 100 ccm Serum werden 10 ccm steriler Kochsalzlösung hinzugefügt. (Statt der einfachen Kochsalzlösung kann auch eine Lösung von 0,5—1,0 g Natrium nucleinicum in 10 ccm NaCl-Lösung genommen werden.) Nach Einfüllung in sterile Reagenzgläser und fraktionierter Sterilisierung mischt man das Serum mit gleichen Teilen eines 3-proz. Agars, der einen Zusatz von $^1/_2$ Proz. Traubenzucker erhalten hat. Nach der Mischung läßt man die Röhrchen 1—2 Stunden im Wasserbade bei 40—50°. Um nun in der Schüttelkultur isolierte Spirochätenkolonien zu erhalten und eine Ueberwucherung durch Begleitbakterien zu verhindern, wendet Shmamine einen Kunstgriff an. Er gießt von einer 12—20-tägigen Mischkultur in Serum den verflüssigten Nährboden ab, schabt

aus der kraterförmigen Höhle, die sich in der Umgebung des früheren Stichkanals findet, oberflächliche, möglichst feine Partikel ab, die zahlreiche Spirochäten enthalten, befreit diese Stückchen durch Waschen in mehrfach gewechselter steriler NaCl-Lösung von den anhaftenden Bakterien und bringt sie nun in den Serumzuckeragar, wo das Material durch Schütteln gleichmäßig verteilt und durch Ueberimpfung auf andere Röhrchen weiter verdünnt wird. Nach frühestens 7—8 Tagen treten Spirochätenkolonien auf, die man alsdann abimpft. Das rechtzeitige Erkennen dieser zarten, schwer sichtbaren Kolonien ist das wichtigste an dem ganzen Kulturverfahren.

Nach dem gleichen Verfahren gelang dem Autor auch die Reinzüchtung der Spir. dentium, sowie der „nadelförmigen Bakterien", die sich oft als Begleiter der Pallida in Mischkulturen finden.

8) Eigenartig und in gewissem Sinne verschieden von allen bisher erörterten Methoden ist der Weg, den Sowade einschlägt, indem er durch ein chemisches Mittel, nämlich Alkohol, die Spirochäten von ihren Begleitbakterien befreit. Zunächst muß auch hier eine Mischkultur in halbstarrem Pferdeserum hergestellt werden. Zu diesem Zweck bringt Sowade das spirochätenhaltige Substrat, am besten fein zerkleinertes Kondylomgewebe, ca. 4 cm tief in den Nährboden. Sobald nach 4—5 Tagen Verflüssigung des letzteren eintritt, wird diese Flüssigkeit abgegossen, die zurückbleibende Serumsäule mit 70-proz. Alkohol überschichtet, auch dieser nach 10 Minuten wieder entfernt, steriles Aq. dest. aufgefüllt und schließlich nach abermals 10 Minuten das Wasser durch steriles Paraffinöl ersetzt. Nach etwa 10 Tagen erscheint der Nährboden milchig getrübt. Zu dieser Zeit wird das Röhrchen dicht unterhalb der Stelle, wo das Ausgangsmaterial lag, durchgeschnitten und der so abgetrennte untere Teil des Nährbodens im Dunkelfeld auf Spirochäten untersucht. Bei positivem Befunde und Abwesenheit fremder Bakterien wird mit der Oese ein Stückchen des Nährbodens sofort in ein neues Serumröhrchen, wiederum ca. 4 cm tief, übertragen; Ueberschichtung mit Paraffinöl, Verschluß des Röhrchens mit Wattestopfen und Gummikappe beenden das Verfahren. Nach wenigen Tagen entwickelt sich von der Impfstelle ausgehend wolkiges, mattes, schließlich den ganzen Nährboden diffus trübendes Wachstum reiner Spirochäten.

Gelingt die Reinigung einer Mischkultur nicht beim ersten Mal, so ist eine Wiederholung in der gleichen Weise zu versuchen. Schwierigkeiten erwachsen der Methode dann, wenn bewegliche Stäbchen als Begleitbakterien der Spirochäten mit diesen zugleich in die tieferen Teile des Nährbodens eindringen.

Sowade konnte mit dem Alkoholverfahren in kurzer Zeit zwei sichere Reinkulturen isolieren. Auch Schereschewsky, der das Verfahren nachprüfte, gibt an, mit „spielender Leichtigkeit" Reinkulturen — nach seinen Andeutungen in größerer Zahl — erhalten zu haben; er hält Papelmaterial für geeigneter zur Aussaat als Kondylome.

9) Durch eine Modifikation des Sowadeschen Verfahrens wollen Proca, Danila & Stroe zu einer Reinzüchtung der Pallida gelangt sein, doch kann das, was sie auf diese Weise erhielten, nicht als Reinkultur bezeichnet werden. Sie gehen von einer Mischkultur aus, legen in mehreren Röhrchen von Pyrogallol-Serum (siehe oben), und zwar in dem oberen Drittel der hohen Schicht Stichkulturen an und halten die Kulturen 10—20 Tage bei 37°. Man findet dann nach einiger Zeit die Spirochäten unterhalb der Verflüssigungszone in dem scheinbar unveränderten Serum, meist ohne jede fremde Beimischung. Sind die Spirochäten rein vorhanden, so wird das flüssige Serum abpipettiert, die darunter befindliche spirochätenreiche Partie des Nährbodens zerkleinert und weiter verimpft. Wurde diese Weiterimpfung reiner Spirochäten von den Autoren auf Pyrogallolserum, Gentianaviolettserum oder gewöhnlichem Serum vorgenommen, so blieben die Röhrchen steril. Eine Fortzüchtung, durch eine Reihe von Generationen, erreichten sie nur, wenn der Nährboden (Gentianaviolettserum) gleichzeitig mit dem Typhusbacillus oder Bac. mesentericus infiziert wurde. Nur in Symbiose mit diesen Bakterien wuchs die „Spirochätenreinkultur" weiter.

Eigenschaften der Pallida-Kulturen.

a) Kulturelles Verhalten.

Die Entwickelung der Kulturen erfolgt nur unter strenger Anaërobiose. Hinsichtlich des Temperaturoptimums scheinen systematische Untersuchungen nicht vorzuliegen; bei 36—40° ist Wachstum

beobachtet worden. Die Kulturen gehen durchschnittlich nach 4—5 Tagen an. Für die Züchtung auf festen Substraten wurde bisher ausschließlich die Kultivierung in hoher Schicht, in Form von Stich- oder Schüttelkulturen herangezogen. Die Röhrchen- und Plattenzüchtung nach dem Lentzschen Verfahren scheint weniger gut zu sein; nur in seltenen Fällen kommt es auf der Platte zur Koloniebildung (Mühlens, Hoffmann, Shmamine).

Die Stichkultur (Serumagar) zeigt längs des Impfstichs eine Kette von perlschnurartig, mehr oder minder dicht aneinander gereihten Kolonien (Mühlens). In Schüttelkulturen kommt es je nach der Menge des Aussaatmaterials entweder zu einer diffusen hauchigen Trübung, die den ganzen Nährboden einnimmt und nur die obere Zone frei läßt, oder aber zur Entstehung von Einzelkolonien. Diese erscheinen zu Beginn als außerordentlich zarte, leicht zu übersehende weißliche Pünktchen und vergrößern sich allmählich zu deutlichen wolkigen Trübungen von kugeliger Gestalt mit einem etwas dichteren Zentrum; sie erinnern an das Aussehen von Schweinerotlaufkolonien (Mühlens). Auch mit den Kolonien der Spir. dentium haben sie große Aehnlichkeit, nur daß diese etwas dichter und weniger blaß sind (Mühlens, Shmamine).

Ueberimpfungen der Reinkultur werden zweckmäßigerweise in etwa 8-tägigen Zwischenräumen vorgenommen. Der Sicherheit wegen ist jedesmal eine größere Zahl von Röhrchen anzulegen und reichlich Material zu verimpfen.

Von festen Kulturmedien hat sich der Serumagar wohl am besten bewährt. Mühlens empfiehlt neuerdings, die Serummenge zu erhöhen und bei der Mischung das Verhältnis umzukehren, also 2 Teile Serum auf 1 Teil Agar zu nehmen. Erhöhten Serumzusatz gibt auch Shmamine seinem Serumzuckeragar. Statt des Pferdeserums kann Kaninchenserum, weniger gut Meerschweinchenserum, sowie Ascites-, Hydrocelenflüssigkeit etc. dem Agar zugesetzt werden. Noguchi gibt an, daß er Wachstum auf diesen Substraten nur bei gleichzeitiger Anwesenheit frischer Gewebsstücke (Kaninchenniere und -hoden) erhalten habe, wogegen nach Mühlens, Hoffmann, Arnheim, Tomasczewski hierauf verzichtet werden kann. Wäßrige Extrakte aus Organen von Rindern, Kaninchen usw. sind nach Hoffmann als Zusatz zu dem Agar unbrauchbar; ebenso fand er Amöbenagar oder eine Mischung von Amöbenagar und Serum für die Pallidakultur ungeeignet. Wohl aber lassen sich die Spirochäten eine Zeitlang auf gewöhnlichem Agar züchten, gehen jedoch nach einigen Ueberimpfungen ein. Mischung von Agar und Gelatine ist leidlich brauchbar, Gelatine ganz ungeeignet, der Zusatz abgetöteter Bakterien zu dem Nährboden bietet keinen erkennbaren Nutzen, geringer Glyzerinzusatz wirkt nicht schädlich (Hoffmann). Auffallend ist, daß in halbstarrem Pferdeserum (nach Schereschewsky), das zur Gewinnung und Fortzüchtung von Mischkulturen sehr gute Dienste leistet, die Reinkultur offenbar nur schwer gedeiht. Wenigstens geben Mühlens, Hoffmann, Tomasczewski u. a. an, daß ihnen die Verpflanzung der in Serumagar gut wachsenden Reinkulturen auf reines Serum nicht gelungen sei; nur Sowade und, wie es scheint, auch Nakano verwenden das halbstarre Serum mit Erfolg für Reinkulturen der Pallida. Die Erklärung dieses Widerspruchs liegt vielleicht in der Beobachtung von Shmamine, daß die Spirochäten zwar tatsächlich

in Serum (mit oder ohne Zusatz von Natr. nuclein.) wachsen, makroskopisch sichtbare Kolonien oder Trübungen aber nicht bilden Das Serum wird nicht verflüssigt.

Die Spir. pallida gedeiht auch auf flüssigen Substraten. Nur scheint das Wachstum sich etwas langsamer zu vollziehen (Mühlens, Noguchi, Hoffmann, Tomasczewski u. a.). Für Reinkulturen sind hierbei besonders strenge anaërobe Bedingungen erforderlich. Noguchi verwendet Serumwasser in der früher angegebenen Art der Herstellung und Behandlung. Die Kulturen sind nach seinen Beobachtungen aus dem flüssigen Nährboden öfters zunächst nicht auf festes Medium zu übertragen; dies gelingt erst nach mehreren Generationen. Mühlens fand einen Nährboden geeignet, den er so herstellt, daß erstarrtes Serum zu kleinen Klümpchen zerteilt und mit Serumbouillon (1:2) oder einfacher Bouillon versetzt wird; jedoch beobachtete er Entwickelung der Spirochäten nur bei gleichzeitiger Anwesenheit eines gelegentlich isolierten „Zusatzbakteriums", also nicht in Reinkultur. Auch gewöhnliche Bouillon kann mit dem Zusatzbakterium („Zusatz III") einen Nährboden für die Pallida abgeben. Nach Hoffmann ist eine Mischung von Bouillon mit defibriniertem Rinderblut (nach Martini) ausgezeichnet; statt Rinderblut können auch andere Blutarten genommen werden. Shmamine erhielt mit folgendem Nährboden gute Resultate: 20 ccm Kochsalzlösung werden mit 1—2 g Natr. nucleinicum versetzt und im kochenden Wasserbade 15 Minuten sterilisiert. Hierauf erfolgt Mischung mit 100 ccm Pferdeserum und Zusatz von einem Stückchen Kaninchenleber, das vorher über der Flamme oberflächlich kurz angebraten wird. Die Flüssigkeit wird nun mit gleichen Teilen Bouillon verdünnt, fraktioniert sterilisiert und durch CO_2-Durchleitung (2 Min.) vom Sauerstoff befreit. Die beimpften Röhrchen werden mit Gummistopfen und Paraffin verschlossen. Auf diesem Nährboden gelang es Shmamine nach dem Buchnerschen Anaërobenverfahren die Spir. pallida in sicherer Reinkultur weiterzuzüchten.

Reinkulturen der Syphilisspirochäte sind nach übereinstimmender Beobachtung fast aller Untersucher geruchlos (Noguchi, Arnheim, Sowade, Tomasczewski, Nakano, Shmamine). Das gilt sowohl für feste, wie für flüssige Kulturmedien. Der üble Geruch, der in Mischkulturen, insbesondere auf dem halbstarren Pferdeserum bemerkbar ist, entstammt wohl lediglich den Begleitbakterien; Mühlens schreibt ihn freilich auch der Reinkultur der Pallida zu. Auch Hoffmann nimmt für die Spirochätenkultur einen intensiven Geruch an, fand ihn aber nur im Serum-, nie in Agarkulturen. Erwähnt sei in diesem Zusammenhange, daß nach Shmamine die Spir. dentium in Reinkultur in erstarrtem Serum — im Gegensatz zu seinen Pallidareinkulturen — einen üblen Geruch entwickelt, auf flüssigem Nährboden aber geruchlos wächst. Den Geruch der Kulturen von Spir. dentium hält Noguchi sogar differentialdiagnostisch für wichtig.

Antiformin greift bemerkenswerterweise Kulturspirochäten — im Gegensatz zu Gewebsspirochäten — sehr wenig an; selbst in 50-proz. Antiformin werden sie nach Stunden noch nicht zerstört (Hoffmann). Gegen geringste Spuren von Chloroform sind sie äußerst empfindlich (Shmamine).

Wie aus vorstehenden Darlegungen hervorgeht, weichen die Angaben der Autoren in einigen, zum Teil nicht unwichtigen Punkten

voneinander ab. Noch manche Frage bedarf hier der weiteren Bearbeitung und Aufklärung, so insbesondere die eigentümliche Tatsache, daß Noguchi, als einziger, den Zusatz frischer Gewebsstückchen zum Nährboden auf Grund zahlreicher Experimente für unerläßlich hält, um Spirochätenwachstum zu erhalten, während alle übrigen Forscher auch ohne diesen Zusatz die Pallida züchten konnten. Nicht minder auffällig sind die Widersprüche, die bezüglich der Verwendbarkeit des erstarrten Pferdeserums für die Gewinnung und Fortzüchtung der Reinkultur bestehen, und ebensowenig läßt sich zurzeit sicher sagen, worauf es beruht, daß die Stämme von Mühlens und Hoffmann, im Gegensatz zu den Pallidakulturen anderer Autoren, durch einen charakteristischen und penetranten Geruch ausgezeichnet sind. Wenn Noguchi diesen Stämmen gerade wegen ihres Geruches und auch wegen einiger anderer kultureller und biologischer Besonderheiten direkt den Pallidacharakter absprechen will und der Ansicht zuneigt, daß es sich bei den Kulturen von Mühlens und Hoffmann um die Spir. dentium handelt, so ist dies wohl etwas zu weit gegangen. Es wäre wenigstens, wie er übrigens auch selbst anerkennt, höchst merkwürdig, wenn zwei Forscher aus syphilitischem Material (auch aus Drüsen) immer nur die Spir. dentium, nicht aber die Pallida herausgezüchtet hätten, vor allem aber ist zu berücksichtigen, daß das kulturelle Verhalten der Spir. pallida offenbar recht beträchtlichen Schwankungen unterworfen ist. Hat doch auch Levaditi (vgl. weiter unten) bei Prüfung der Noguchischen Stämme manche atypische Eigenschaften feststellen und die Angaben Noguchis über deren Pathogenität für Versuchstiere nicht bestätigen können. Das labile Verhalten der Kulturspirochäten ist offenbar für viele Widersprüche in den Beobachtungen der Untersucher verantwortlich zu machen.

b) Morphologie der Kulturspirochäten.

Die Spirochäten einer Pallidakultur gleichen in ihrem Grundtyp den Gewebsspirochäten so vollkommen, daß eine Unterscheidung kaum möglich ist. Das ist schon von Schereschewsky, Mühlens, W. H. Hoffmann bei ihren ersten Beobachtungen konstatiert worden und gilt für die lebende Spirochäte (Dunkelfeld) so gut wie für das Tuschepräparat und die Giemsafärbung. Immerhin kommen unzweifelhaft, und zwar gar nicht selten, Abweichungen von diesem Grundtyp vor. Viele Untersucher heben sogar die Vielgestaltigkeit der Pallida in der Kultur als eine ganz charakteristische Eigenschaft hervor (Schereschewsky, Noguchi, Nakano, Shmamine u. a.). Beschaffenheit des Nährbodens, Alter der Kulturen usw. werden zur Erklärung herangezogen. Neben Elementen von der gewöhnlichen Länge finden sich ganz kurze oder übermäßig lange Formen, die letzteren namentlich in flüssigen Substraten (Hoffmann u. a.); die Windungen zeigen nach Zahl, Weite und Steilheit ein wechselndes Verhalten, dicke und dünne Spirochäten existieren nebeneinander, die Färbbarkeit (nach Giemsa) unterliegt Schwankungen und ist im allgemeinen stärker als bei der Gewebsspirochäte, wobei dann der Farbton einen Stich mehr ins Bläuliche annimmt; manche Exemplare färben sich demgegenüber sehr schwach. Besonders häufig finden sich Teilungsformen mit zarter Plasmabrücke, Noguchi will auch Längsteilungen beobachtet haben,

ferner sind geißelartige Fortsätze („Endfäden") im Giemsa- oder Tuschepräparat meist recht deutlich zu erkennen (Mühlens, Noguchi u. a.). Ganz zarte Spirochäten mit auffallend regelmäßigen Windungen, die entweder an einem knopfförmigen Gebilde haften oder die Verlängerung einer gewöhnlichen Spirochäte darstellen, sind von Noguchi und Tomasczewski beschrieben worden. Ring- oder schleifen- und knotenförmige Aufrollung der Spirochäten ist ebenfalls oft zu sehen. Zopf-, stern- und knäuelartige Ansammlungen von Spirochäten finden sich namentlich in flüssigem Medium. Die Beweglichkeit scheint in der Regel auf festem Nährboden schwächer zu sein als bei der Gewebspallida, in flüssigen Substraten dagegen ist sie besonders lebhaft.

Die Verschiedenheit der Formen, die man in der Spirochätenkultur wahrnimmt, ist schon von Schereschewsky betont worden. Er hat den „Refringenstyp", also dickere Elemente mit relativ flachen und weiten Windungen, dem eigentlichen „Pallidatyp" gegenübergestellt und gefunden, daß in den jungen Original-Mischkulturen die Refringensformen vorherrschen, wogegen in älteren Kulturen und späteren Generationen die Spirochäten vom typischen Pallidacharakter weit überwiegen. Mühlens hat zwar gleichfalls beide Typen gesehen, nur beobachtete er häufig das umgekehrte Verhalten, indem gerade der Refringenstyp in späteren Generationen in den Vordergrund trat; da er anderseits in manchen Kulturen den ursprünglichen Refringens- oder Pallidatyp bei allen Weiterimpfungen unverändert fand, so glaubt er nicht an die Umwandlung des einen Typus in den anderen, nimmt vielmehr bei Aenderungen des Typus das anfängliche Vorhandensein beider Formen und die Ueberwucherung der einen durch die andere an. Arnheim hält ebenso wie Schereschewsky Refringens- und Pallidatyp nur für verschiedene Erscheinungsformen der Syphilisspirochäte, wofür vergleichende Untersuchungen mit wirklichen Refringensspirochäten aus Kulturen von Akkuminaten sprachen, und Shmamine bezweifelt gleichfalls stark, daß der Refringenstyp gegenüber der Pallida eine Sonderstellung einnimmt. Für diesen Autor erscheint die Zusammengehörigkeit beider Formen durch eine Reihe von Tatsachen bewiesen: Reinkulturen der Spir. pallida können auch den Refringenstyp enthalten, Refringensformen bei Tieren Syphilis hervorrufen; außer beiden Typen sind Uebergangsformen zu beobachten, bisweilen trifft man sogar Spirochäten, deren eine Hälfte typische Pallidaform, deren andere Refringenstypus zeigt; schließlich glaubt Shmamine beobachtet zu haben, daß die „nadelförmigen Bakterien", die besonders häufig als Begleitbakterien der Pallida angetroffen werden und von ihm in Reinkultur gewonnen werden konnten, mitunter schon in der zweiten Generation sich in Spirochäten zum Teil von ausgesprochenen Refringensmerkmalen umwandeln. Die Spir. refringens stellt nach Shmamine höchstwahrscheinlich nur eine Entwickelungsform der Spir. pallida dar, und auch die „nadelförmigen" Bakterien, die an die fusiformen Bacillen erinnern und in der Kultur, Kolonieform, Färbbarkeit usw. weitgehende Uebereinstimmung mit den Spirochäten aufweisen, dürften in Beziehung zu dem Entwickelungsgang der Pallida stehen.

Bei der Beurteilung der zum Teil widersprechenden Angaben verschiedener Untersucher ist zu berücksichtigen, daß unter dem Namen „Refringens" wohl sicher nicht immer die gleiche

Spirochätenart verstanden wird, und daß die „Spir. refringens“ mit dem „Refringenstyp“ der Pallidakulturen nicht identifiziert werden darf. Schon deshalb nicht, weil echte Refringensspirochäten erwiesenermaßen auch bei anderen als syphilitischen Veränderungen anzutreffen sind.

c) Pathogenität der Kulturspirochäten.

Die Pathogenität der Spir. pallida nimmt bei der Uebertragung auf künstliche Nährböden offenbar beträchtlich ab. Levaditi & Mc. Intosh konnten nicht einmal mit den in Kollodiumsäckchen innerhalb des Tierkörpers kultivierten Spirochäten Affen infizieren. Auch W. H. Hoffmann vermochte mit syphilitischen Produkten von Mensch und Kaninchen, die 1—7 Tage bei 37° im Schereschewskyschen Nährboden aufbewahrt waren, keine positiven Impfungen mehr zu erhalten. Ebenso schlugen anfänglich alle Tierversuche mit Misch- und Reinkulturen der Pallida fehl, so daß schon Zweifel auftauchten, ob man es bei den gezüchteten Stämmen tatsächlich mit der Syphilisspirochäte zu tun habe. Levaditi & Stanesco haben z. B. hauptsächlich wegen des Versagens der Impfung einer von ihnen kultivierten Spirochäte, die sich sonst nur durch geringfügige morphologische und färberische Differenzen von der Pallida unterschied, den Pallidacharakter abgesprochen und sie als „Spir. gracilis“ bezeichnet, was nach unseren heutigen Erfahrungen vielleicht eine zu weitgehende Vorsicht war. Zur Erzielung positiver Ergebnisse ist es jedenfals nötig, nicht zu geringe Kulturmengen zu verimpfen, auch ist der Infektionsmodus wohl von Bedeutung; daß daneben die Zusammensetzung des Nährbodens bzw. die Art der Züchtung die Virulenz der Spirochäten schwerwiegend beeinflussen können, scheint sicher zu sein. Differentialdiagnostisch ist zu beachten, daß auch andersartige Spirochätenkulturen bei Hodenimpfungen atypische Indurationen hervorbringen können (Levaditi & Danulescu, Noguchi).

Schereschewskys Mischkulturen erwiesen sich für Affen und Kaninchen als avirulent, Mühlens und Hoffmann gelangten bei den gleichen Tierarten ebensowenig zum Ziele, und erst die Mitteilung von Bruckner & Galasesco, daß sie mit einer Mischkultur in erstarrtem Pferdeserum bei einem Kaninchen typische Hodensyphilis erzeugen konnten, brachte die experimentelle Entscheidung. Einen weiteren wesentlichen Fortschritt bedeuten dann die Versuche Sowades, dem es mit Hilfe von Mischkulturen in 1. und 2. Generation gelang, auf hämatogenem Wege, durch intracardiale Injektion und direkte Leberimpfung, bei Kaninchen Allgemeinsyphilis hervorzurufen; papulöse Syphilide, Drüsenschwellung, Paronychien, in einem Falle eine Iritis, waren die charakteristischen Symptome. Tomasczewski erzeugte durch intravenöse Injektion einer Mischkultur der 4. Generation bei einem Kaninchen gleichfalls Allgemeinsyphilis. Mit Reinkulturen (1. und 2. Generation) führte dann Noguchi bei Kaninchen erfolgreiche Hodenimpfungen aus. Auch niedere Affen ergaben ihm positive Impfeffekte, wenn Augenbrauen, Praeputium und andere Hautstellen nach Skarifikation mit dem Virus eingerieben wurden. Sehr bemerkenswert ist dabei die Tatsache, daß Affenimpfungen nur mit Kulturen angingen, die direkt vom Menschen gewonnen waren, wogegen die aus Kaninchenmaterial (Orchitis) gezüchteten Pallidastämme zwar für

Kaninchen, aber nie für Affen Pathogenität besaßen. Levaditi & Danulesco haben mit einem ihnen von Noguchi überlassenen Stamm einer Pallidakultur die gleichen Versuche angestellt, aber durchweg negative Resultate erhalten; Affen (1 Orang Utan und 7 niedere Affen), Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse zeigten nach der Impfung keinerlei Erscheinungen. Die Autoren betonen auch gewisse Unterschiede, die sich hinsichtlich der Form, Bewegung und Färbbarkeit zwischen der Kulturspirochäte dieses Stammes und der echten Gewebsspirochäte nachweisen lassen, und ziehen die Identität der von ihnen geprüften Noguchischen Kultur mit der Spir. pallida in Zweifel. Hoffmann, später Nakano und Shmamine konnten bei Kaninchen mit Reinkulturen typische Hodensyphilis erzeugen. Igersheimer erhielt bei Kaninchen, denen Misch- oder Reinkulturen der Spir. pallida direkt in die Carotis injiziert wurden, ganz typische, der menschlichen Augensyphilis zum Teil vollkommen gleichende Erkrankungen des Auges, in einem Falle eine typische Keratitis parenchymatosa, doch konnten Spirochäten in den nach einer gewissen Latenzzeit auftretenden Veränderungen fast niemals nachgewiesen werden. Proca, Danila & Stroe hatten auch neuerdings mit intracardialer, intravenöser und intratestaler Impfung bei Kaninchen nur Mißerfolge. Eine Weiterimpfung auf die zweite Tiergeneration (Hodensyphilis) ist bisher nur Shmamine geglückt. Ueber Rückzüchtung der Spirochäten aus dem Tierkörper (Kaninchenhoden) berichten W. H. Hoffmann und Shmamine.

Inwieweit gewisse biologische Reaktionen als beweiskräftig anzusehen sind und den spezifischen Charakter der Pallidakulturen bestätigen, wird bei den Abschnitten „Serodiagnostik“ und „Immunität“ zu erörtern sein. Hier sei nur kurz verwiesen auf die Kutanreaktionen, die durch ein aus den Spirochäten hergestelltes „Luetin“ (Noguchi) ausgelöst werden sollen (Kämmerer, Cohen, Fontana u. a.), auf die Versuche, aus Spirochätenkulturen therapeutisch wirksame Impfstoffe für Kaninchen herzustellen (Grouven), auf die Verwendung von Spirochätenextrakten als Antigen für die Wassermannsche Reaktion (Mühlens, Hoffmann), und auf die komplementbindenden Wirkungen, die sich im Serum der mit Kulturspirochäten infizierten Tiere (Affen) mitunter nachweisen lassen (Mühlens, Noguchi).

Literatur.

Adrian, Arch. f. Dermat. u. Syphil., Bd. 47.

Almkwist, J., & Jundall, J., Till fragan om Spirochaete pallida (Schaudinn-Hoffmann) och syphilis. Allmänna Svenska Läkartstidningen, **1905**.

[1] Alvarez, Un caso de syphil. terciar. con Spir. de Schaudinn. Journ. soc. med., Lisboa **1906**.

[2] — Spir. pallida. Americ. journ. of dermatol. etc., **1906**.

Anghelovici, M., & Joanitzescu, Unters. über Spir. pallida. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 31.

Armann, Trasmissione speriment. della sifilide agli animali. Pisa, Mariotti, **1910**.

Arnal & Salmon, Anat. pathol. des lésions syphilit. observées chez les singes anthropoides. Ann. Pasteur, **1904**.

[1] Arnheim, Züchtung der Spir. pallida (Demonstration). Deutsche med. Wochenschr., **1909**.

[2] Arnheim, Kulturversuche d. Spir. pallida. Dermatol. Centralbl., Bd. 12, 1909.
[3] — Vereinfachte Kulturmethode d. Spir. pallida aus menschlichem Material. Deutsche med. Wochenschr., 1912.
Arning & Klein, Die prakt. Durchführung des Nachweises der Spir. pallida etc. Deutsche med. Wochenschr., 1907.
Aumann, Kaninchenimpfung mit Syphilitikerblut und Blutserum. Med. Klinik, 1912.
Auzias-Turenne, La syphilisation, 1878.
[1] Bab, Beitr. zur Bakteriologie der kongenital. Syphilis. Münch. med. Wochenschrift, 1907.
[2] — Bakteriologie und Biologie der kongenitalen Syphilis. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn., Bd. 60, 1907.
[3] — Nerv oder Mikroorganismus? Münch. med. Wochenschr., 1907.
Babes, V., & Panea, J., Ueber patholog. Veränderungen und Spir. pallida bei kongenit. Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., 1905.
Babes & Mironescu, Ueber Syphilome innerer Organe Neugeborener und ihre Beziehungen zur Spir. pallida. Berl. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 34.
Baermann, Zur subkutanen Syphilisimpfung niederer Affenarten. (Sekundäre Erscheinungen.) Münch. med. Wochenschr., 1911.
Baisch, Die Vererbung der Syphilis auf Grund serologischer und bakteriologischer Untersuchungen. Münch. med. Wochenschr., 1909.
Ballenger, New method of staining motile organisms etc. Journ. Americ. med. assoc., 1909.
[1] Bandi & Simonelli, Ueber die Anwesenheit der Spirochaete pallida in sekundär-syphilitischen Manifestationen und über die zu ihrem Nachweis angewendeten Färbungsmethoden. Münch. med. Wochenschr., 1905.
[2] — — Ueber das Vorhandensein der Spirochaete pallida im Blute und in den sekundären Erscheinungen der Syphiliskranken. Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, 1905.
[3] — — Sulla presenza della spirochaete pallida nel sangue e nelle manifestazioni secondarie dei sifilitici. Rif. med. e Gazz. d. osped. e delle clin., 1905.
[4] — — Zellenparasitismus in der Syphilis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, 1906.
Bandler, Spirochätenbefunde bei Syphilis. Prager med. Wochenschr., 1905.
Barach, Chinesische Tusche beim Spirochätennachweis. Journ. of Americ. med. assoc., 1910.
Barannikoff, Zur Technik d. Versilberung d. Spir. pallida. Centralbl. f. Bakt., Bd. 50, 1909.
Barthélemy, La grande découverte du vrai microbe de la syphilis. La Syphilis, T. 3, 1905.
Bauer, Das Collessche und Profetasche Gesetz im Lichte der modernen Syphilisforschung. Wien. klin. Wochenschr., 1908.
[1] Bayet, Le spirochaete de la syphilis. Journ. méd. de Bruxelles, 1905.
[2] — Le spirille de la syphilis; état de la question. Bull. soc. roy. d. sc. méd. et natur. de Bruxelles, T. 63, 1905.
[3] — Nouvelles recherches sur le spirochaete pallida dans la syphilis. Policlin. Bruxelles, 1905.
Bayet & Jacqué, Le spirochaete pallida (Schaudinn). Revue pratique des maladies cutanées, syphilitiques et vénériennes, 1905.
Bazzicalupo, Sulla etiol. della sifilide. Gazz. internaz. di med., Napoli 1905.
[1] Beer, Ueber Beobachtungen an der lebenden Spir. pallida. Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 30.
[2] — Ueber d. neuen Fortschritte d. Syphilislehre. Deutsche Aerztezeitg., 1907.
[3] — Ueber d. Wert d. Dunkelfeldbeleuchtung für die klinische Diagnose der Syphilis. Münch. med. Wochenschr., 1907.
[1] Beitzke, Ueber Spir. pallida bei angeborener Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 24.
[2] — Zur Kritik d. Silberspirochäte. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, 1907.
[3] — Knötchenförmige syphilitische Leptomeningitis. Virch. Arch., Bd. 204, 1911.
Benda, Zur Levaditifärbung der Spir. pallida etc. Berl. klin. Wochenschr., 1907.
Bender, Demonstration. Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 32, S. 1318.
Berdal & Bataille, La balano-posthite érosive circinée. La méd. moderne, 1891.
Berg, Nachweis d. Spir. pall. durch ein vereinfachtes Tuscheverfahren. Deutsche med. Wochenschr., 1910.
[1] Berger, Zur Färbung der Spir. pallida. Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 18 u. 25.
[2] — Zur Kenntnis d. Spir. pallida. Dermatol. Zeitschr., Bd. 13, 1906.

[1] Bertarelli, Spirochaete pallida e osteocondrite sifilit. Riv. d'igiene e san. pubbl., **1906**.
[2] — Spir. pallida und Osteochondritis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, **1906**.
[3] — Ueber die Transmission der Syphilis auf das Kaninchen. Ebenda.
[4] — Ueber die Empfänglichkeit der Fleischfresser (Hund) und der Wiederkäuer f. experim. Syphilis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.
[5] — Das Virus der Hornhautsyphilis des Kaninchens und die Empfänglichkeit der unteren Affenarten und der Meerschweinchen für dasselbe. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.
[6] — Ueber die Transmission der Syphilis auf das Kaninchen. 2. Bericht. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.
[1] Bertarelli, E., & Volpino, G., Ricerche sulla Spirochaete pallida Schaudinn nella sifilide. Riv. d'igien. e san. pubbl., **1905**.
[2] — — Weitere Untersuchungen über die Gegenwart d. Spir. pallida in den Schnitten primär., sekund. und tertiär. Syphilis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, **1906**.
Bertarelli, E., Volpino, G., & Bovero, R., Untersuchungen über die Spirochaete pallida Schaudinn bei Syphilis. Ebenda, Bd. 40, **1905**.
Bertin & Breton, Préparations de spirochètes décrites par Schaudinn et Hoffmann comme spécifiques des affections syphilitiques. Echo méd. du nord, Lille **1905**.
Bettmann, Diskussion über Spirochaete pallida; siehe R. O. Neumann.
Blanchard, L. F., Le microbe de la syphilis (Spirochaete pallida Schaudinn). Dauphiné méd. Grenoble, T. 29, **1905**.
Blanchard, R., Spirilles, spirochètes et autres microorganismes à corps spiralé. Sem. méd., **1906**.
[1] Blaschko, Ueber Spirochätenbefunde im syphilitisch erkrankten Gewebe. Med. Klinik, **1906**, Nr. 13.
[2] — Spir. pallida. (Eine vorläufige Entgegnung.) Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 38.
[3] — Die Spirochaete pallida und ihre Bedeutung für den syphilitischen Krankheitsprozeß. Berl. klin. Wochenschr., **1907**.
Blumenthal, Die Serodiagnostik d. Syphilis. Dermatol. Zeitschr., **1910**.
Boas, Züchtung von Spiroch. pallida. Verhandl. d. 1. Kongr. d. nordischen dermatol. Vereins zu Kopenhagen. Nord. med. Arkiv, **1911**.
[1] Bodin, Spir. pall. dans les lésions syphilit. Ann. de derm. et de syph., **1905**.
[2] — Spirochaete pallida dans la syphilis héréditaire. Bull. soc. franç. de dermat. et syphil., **1905**; auch Ann. de dermat. et syphil., **1905**.
Boix, E., A propos du microbe de la syphilis. Arch. gén. de méd., **1905**.
v. Boltenstern, O., Neuere Forschungen über Syphiliserreger und Syphilisübertragung auf Tiere. Fortschr. d. Med., **1905**.
Bonhoff, Ueber die Aetiologie der Syphilis. Sitz.-Ber. d. Ges. z. Förderung d. ges. Naturwiss. z. Marburg, **1905**.
[1] Bordet, J., Démonstration d'un spirille nouveau. Bull. soc. roy. d. sc. méd. et nat. de Bruxelles, **1905**.
[2] — Le spirille syphilitique chez le chimpanze, préparation de Metschnikoff. Ibid., T. 63, **1905**.
[3] — Sur le spirille de la syphilis. Presse méd. Belge, **1905**.
Borrel & Burnet, Procédé de diagnostic rapide des lésions syphilitiques. Compt. rend. soc. Biol., T. 60, **1906**.
Bosc, Treponema pallid. (Schaudinn) dans les lésions de la syph. héréd. Formes de dégenér. des tréponèmes et leur ressembl. avec Spir. refring. Ibid.
[2] — Gommes syphilit. et tréponèmes. Structure génér. et signification des gommes. Ibid.
Brandt, Ueber die Spir. pallida. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 11.
[1] Brandweiner, Versuche über akt. Immunis. bei Lues. Wien. klin. Wochenschrift, **1905**.
[2] — Erwiderung usw. Ebenda.
[3] — Ueber den gegenwärtigen Stand der Spirochätenfrage. Ebenda, **1906**, Nr. 12.
[1] Brönnum, Spirochaete pallida bei hereditärer Syphilis. Hospitalstidende, **1905**.
[2] — Untersuchungen über das Vorkommen der Spirochaete pallida bei Syphilis. Ebenda, **1906**.
Brönnum, A., & Ellermann, V., Spirochaete pallida in den inneren Organen bei Syphilis hereditaria. Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
Bruckner, Une modification pratique du procédé de Romanowski pour le sang et le tréponème. Compt. rend. soc. biol., T. 64, **1908**.

[1] Bruckner & Galasesco, Chancres syphilitiques de la peau chez le lapin. Compt. rend. soc. biol., T. 68, **1910**.
[2] — Orchite syphilit. chez le lapin par cultures impures de spirochètes. Ibid., T. 68, **1910**.
Brüning, Demonstr. von mit Syphilis infizierten Affen. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 16.
Bruhns, Bisherige Resultate d. experimentellen Syphilisforschung. Berl. klin. Wochenschr., **1906**.
Bunch, Spirochäten bei Syphilis. Brit. journ. of derm., **1905**.
Burgsdorf, Ein Fall von syphilitischer Reinfektion mit Nachweis von Spirochäten. Klin. therapeut. Wochenschr., **1908**.
Burnet, Et., Le spirochète de la syphilis (Spirochaete pallida Schaudinn). Ann. de dermat. et de syphil., **1905**.
Burnet, Et., & Vincent, C., Topographie du Spirochaete pallida Schaudinn dans les coupes de chancre syphilitique. Compt. rend. soc. Biol., T. 59, **1905**.
[1] Buschke, Spirochaete pallida bei kongenitaler Syphilis. Berl. klin. Wochenschrift, **1905**.
[2] — Diagnose und Therapie der Syphilis auf Grund der neueren Forschungsergebnisse. Berl. klin. Wochenschr., **1910**.
[3] — Klinische und experimentelle Beobachtungen über Syphilis maligna usw. Ebenda, **1911**.
[1] Buschke. A., & Fischer, W., Ueber das Vorkommen von Spirochäten in inneren Organen eines syphilitischen Kindes. Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
[2] — — Ueber die Lagerung der Spirochaete pallida im Gewebe. Berl. klin. Wochenschr., **1906**.
[3] — — Weitere Beobachtungen über Spirochaete pallida. Ebenda, Nr. 13.
[4] — — Ein Fall von Myocardit. syphilit. bei hereditärer Lues mit Spirochätenbefund. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 19.
[5] — — Zur Infektiosität der malignen und tertiären Syphilis. Med. Klin., **1906**.
[6] — — Ueber die Beziehungen der Spirochaete pallida zur kongenitalen Syphilis, nebst einigen Bemerkungen usw. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 82, **1906**.
[7] — — Zur Frage der sogenannten Syphilisimmunität und der syphilitischen Hodeninfektion bei Affen. Berl. klin. Wochenschr., **1909**.
Bütschli, O., Bemerkung zu der Mitteilung von F. Schaudinn über Spirochaete pallida. Deutsche med. Wochenschr., **1906**.
Campana, R., Come bisogna interpretare il fenom. della spir. pall. Hoffmannii nella sifilide. Rif. med., **1906**.
Campbell, The Spir. pallida, its relation to the tonsil. Journ. of Amer. med. assoc., **1910**.
Carini, A., Le nuove ricerche sperimentali e microbiologiche sulla sifilide. Riv. d'igiene e san. pubbl., **1905**.
[1] Casagrandi, O., & de Luca, Se nei filtrati di manifestazioni sifilitiche ottenuti attraverso candele Berkefeld etc. Ann. d'igiene sperim. n. ser., Vol. 16, **1906**.
[2] — — Tentativi di profilassi e terapia antisifilitica con filtrati etc. Ibid.
[1] Chirivino, Il trepon. pall. nelle lesioni del periodo terziario della sifilide. Giorn. ital. delle mal. ven. etc., Vol. 50, **1909**. (Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 49, **1909**.)
[2] — Uebertragung von syphilitischem Virus auf Kaninchen. Rif. med., **1909**.
[3] — Weiteres über die experimentelle Kaninchensyphilis. Rif. med., **1910**.
Chitrowo, Eine einfache Methode d. Nachweises der Spirochaete pallida in Ausstrichpräparaten. Wratsch, **1909**.
Clausen, Demonstration von Kaninchensyphilis. 34. Versamml. d. ophthalmol. Gesellschaft, Heidelberg, **1907**.
Cohen, Noguchi's cutaneous Luetin reaction etc. Arch. of ophthalm., Vol. 41, **1912**.
Cornelius, R., La présence de spirochètes dans le suc des ganglions lymphatiques chez les syphilitiques. Arch. gén. de méd., **1905**.
Courtellemont, Soc. méd. d'Amiens, **1905**.
Csiki, M., Spir. pall. leletek luesnél. Budapesti orv. ujság., **1905**.
Csillag, Spirillen bei Balanoposthitis. Arch. f. Dermat. u. Syph., **1898**.
v. Cube, Diskussion über Spirochaete pallida; siehe Ploeger.
Dalous, E., Le Spirochaete pallida de MM. Schaudinn et Hoffmann et la bactériologie de la syphilis. Journ. des mal. cutan. et syphil., **1905**.
Danila, Contributiuni la studiul cultur. trepon. pal. Diss. Bucarest **1910**.

Danziger, F., Ueber Spirochätenbefunde bei hereditärer Syphilis. Diss. Leipzig **1906**.
Darré, zit. nach Mühlens (5).
Davidsohn, C., Spirochätenfärbung mit Kresylviolett. Berl. klin. Wochenschr., **1905**.
[1] Delbanco, siehe Rusch, Diskussion über Spirochaete pallida.
[2] — Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 24.
Dendrinos & Beusis, Ueber Funde von Spir. pallida im kreisenden Blute. Dermatol. Zeitschr., **1906**.
Doehle, P., Ueber Blutbefunde bei Syphilis, Masern und Pocken. Med. Klinik, **1905**.
Dohi & Tanaka, Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol., Bd. 1, **1906**.
Donné, Paris **1837**, zitiert nach Rille.
[1] Doutrelepont, Ueber Spirochaete pallida. Sitz.-Ber. d. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk. zu Bonn, **1905**.
[2] — Demonstration. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 26.
[3] — Ueber Spirochaete pallida bei tertiärer Lues. Verhandl. d. deutsch. dermat. Gesellsch. Bern, **1906**.
[4] — Mikr. Präp. von Spir. pallida bei tertiärer Lues. Deutsche med. Wochenschrift, **1907**, S. 659.
[5] — Ausstrichpräparate mit sehr schönen langen Spir. pall. Ebenda, S. 911.
Doutrelepont & Grouven, Ueber den Nachweis von Spir. pallida in tertiärsyphilitischen Produkten. Ebenda, **1906**, Nr. 23.
[1] Dreyer, Demonstration. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 36.
[2] — Spirochätenbefunde in spitzen Kondylomen. Deutsche med. Wochenschr., **1907**.
[3] — Spir. pallida bei Lichen syphiliticus. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 49.
[4] — Der Nachweis d. Spir. pall. in der Klinik d. Syphilis. Dermatol. Zeitschr., Bd. 17, **1910**.
Dreyer & Toepel, Spir. pallida im Urin bei syphilit. Nephritis. Dermat. Centralbl., Bd. 9, **1906**.
[1] Dudgeon, L. S., The staining reactions of the Spirochaete found in syphilitic lesions. Lancet, **1905**.
[2] — The presence of the Spir. pallida in syphilitic lesions. Ibid., **1906**.
Dupérié, Ein neues Verfahren zur Färbung d. Spir. pallida. Journ. des mal. cut. et syph., **1909**.
Ehrlich & Lenartowicz, Ueber Färbungen der Spir. pallida für diagnostische Zwecke. Wien. med. Wochenschr., **1908**.
[1] Ehrmann, Demonstr. in d. Wiener Gesellsch. d. Aerzte. Wien. klin. Wochenschrift, **1906**.
[2] — Die Phagocytose und die Degenerationsformen usw. Ebenda.
[3] — Zur Topographie der Spir. pallida in der krustös werdenden Papel. Derm. Zeitschr., Bd. 13, **1906**.
[4] — Spirochätenbefunde in syphilit. Geweben. Wien. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 39.
[5] — Ueber Befunde von Spir. pallida in den Nerven des Präputiums bei syphilit. Initialsklerose. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 28.
[6] — Ueber die Beziehungen der Spir. pallida zu den Lymph- und Blutbahnen etc. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, **1907**.
[7] — Ueber Syphilisreste in den Geweben und ihre prognostische Bedeutung. Med. Klinik, **1912**.
Ehrmann & Lipschütz, Spirochaete pallida bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr., **1905**.
Eitner, Ueber Beobachtungen an der lebenden Spir. pallida. Münch. med. Wochenschr., **1907**.
de Elizalde & Wernicke, Sobre la presencia del Spiroch. pallida en las lesiones sifilit. Ref. Bull. Inst. Pasteur, **1905**.
Ellis, The relat. of spir. pallida to syphilis. Americ. med., Vol. 11, **1906**.
Entz, B., Ueber das Vorkommen der Spir. pallida bei kongenitaler Syphilis. Arch. f. Dermat. u. Syphil., **1906**, Nr. 81.
Epstein, Diskussion über Spirochaete pallida, siehe Neuberger.
Esdra, Demonstration d. Spir. pallida i. d. Acad. med. di Roma. Il Policlinico, **1905**.
Esser, Zur Kenntnis der kongenit. Nebennierenlues. Münch. med. Wochenschr., **1908**.

EWENS, Observations on spiroch. in syphilis. Proc. of the New York path. soc., Vol. 5.
EWING & HASTINGS, Observat. on spir. in syphil. Ibid., **1905**.
FANONI, A., A preliminary report upon the spirochaete of syphilis. Med. News, **1905**.
FAROY, Recherches anatomo-pathologiques sur l'hérédo-syphilis du pancréas et de la parotide. Ann. de l'Inst. Pasteur, **1909**.
FELDMANN, Die Spir. pallida im Blute und in den Organen syphilit. Neugeborener. Zit. nach E. HOFFMANN, **1912** (Handbuch).
FERRÉ, Recherches sur la présence du Spirochaete de Schaudinn dans les lésions superficielles de la syphilis. Compt. rend. soc. biol., T. 60, **1906**.
FIEUX & MAURIAC, Transmission mortelle au foetus d'une syphilis postconceptionelle tardive. Ann. de gyn. et d'obst., **1908**.
[1] FINGER, s. RUSCH, Diskussion über Spirochaete pallida.
[2] — Die neuere ätiol. u. experim. Syphilisforschung. Wien. med. Presse, **1906**.
[3] — Diskussionsbemerkungen zur Syphilisimmunität. Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 30.
[1] FINGER, E., & LANDSTEINER, K., Untersuchungen über Syphilis an Affen. Sitz.-Ber. Akad. d. Wiss. Wien, Math.-naturw. Klasse, Juni, **1905**, Abt. III, Bd. 114.
[2] — Untersuchungen über Syphilis an Affen. II. Mitteilung. Akadem. Anz., **1905**, und Sitz.-Ber. d. kais. Akad. d. Wissensch. Wien, **1906**.
FINKELSTEIN, Ueber experimentelle Syphilis bei Kaninchen. Berl. klin. Wochenschrift, **1912**.
FIOCCO, Considerazioni intorno al terziarismo etc., **1908**; zit. nach TOMASCZEWSKI, Arch. f. Derm. u. Syph., **1912**.
[1] FISCHER, Die neuesten Forschungen über d. Erreger d. Syphilis. Berl. Klinik, **1907**.
[2] — Syphilisforschung. Therapie d. Gegenwart, **1907**.
[1] FLEXNER, S., The etiology of syphilis. Med. News, **1905**.
[2] — Spir. (Treponema) pall. and syphilis. Journ. of experim. med., Vol. 9, **1907**.
FLEXNER, S., & NOGUCHI, H., On the occurrence of spirochaete pallida Schaudinn in syphilis. Med. News, **1905**.
FLÜGEL, K., Weitere Spirochätenbefunde bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschrift, **1905**.
FOLLET, Examen clin. de la salive des syphilitiques. Compt. rend. soc. biol., T. 62, **1907**.
FONTANA, Ueber die Diagnose der Lues durch die Intradermoreaktion. Dermat. Wochenschr., **1912**.
FOREST, Beitrag zur Morphologie der Spirochaete pallida. Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, **1906**.
[1] FOUQUET, Sur un forme rectilique der Spir. pallida etc. Compt. rend. soc. biol., T. 62, **1907**.
[2] — Présence du Spir. pall. dans le testicule d'un nouveau-né hérédo-syphilitique. Compt. rend. acad. sc., T. 143, **1906**.
FRAENKEL, C., Ueber das Vorkommen der Spir. pallida bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr., **1905**.
[1] FRAENKEL, E., Demonstration im Aerztl. Verein, Hamburg, 15. Mai. Ebenda, **1906**, Nr. 22.
[2] — Diskussionsbemerkung. Ebenda, Nr. 16.
[3] — Ueber einen Fall von angeborener Dünndarmsyphilis etc. Münch. med. Wochenschr., **1907**.
FREUND, R., Ueber Cytorrhyctes luis Siegel. Ebenda, **1905**.
[1] FRIEDENTHAL, H., Ueber Spirochätenbefunde bei Carcinom und bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 37.
[2] — Welche Gewebsbestandteile in entzündetem Gewebe täuschen Silberspirochäten vor? Berl. klin. Wochenschr., **1907**.
FROHWEIN, Spirochätenbefunde im Gewebe. Med. Klinik, **1906**, Nr. 17.
FROSCH, Diskussionsbemerkung. Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
FRÜHWALD, Ueber den Nachweis der Spirochaete pallida mittels des Tuscheverfahrens. Münch. med. Wochenschr., **1909**.
FUSCO, Nuov. rivist. clin. terapeut., **1906**.
GALEWSKY, siehe RUSCH, Diskussion über Spirochaete pallida.
GALLI-VALERIO, B., Notes de parasitologie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, **1906**.
GALLI-VALERIO & LASSUEUR, A., Sur la présence de spirochètes dans les lésions syphilitiques. Rev. méd. de la Suisse Romande, **1905**.

Ganzer, Ueber Spirochäten im Munde. Berl. tierärztl. Wochenschr., **1905**.

Garcia, Spir. pall. Schaudinn. Rev. d. centro estud. de med. (Buenos-Aires), **1905**.

Gastou, Nouveaux procédés de recherches du spir. dans les frottis. Bull. de la soc. franç. de dermat. et syph., T. 19, **1908**.

Gastou & Commandon, Preuve donnée par l'ultramicr. de la contag. possible de la syph. par les verres à boire. Ibid., **1908**.

Gaucher & Paris, Constatation de tréponèmes dans une gomme syphilitique. Bull. de la soc. franç. de derm. etc., **1911**.

Ghoreyeb, A new and quick method for staining spirochetes etc. Journ. Amer. med. assoc., **1910**.

[1]Giemsa, G., Erwiderung zu vorstehenden Bemerkungen (siehe C. Thesing). Deutsche med. Wochenschr., **1905**.

[2]— Bemerkungen zur Färbung der Spirochaete pallida (Schaudinn). Ebenda, **1905**.

[3]— Beitr. zur Färbung der Spir. pallida etc. Deutsche med. Wochenschr., **1907**.

[4]— Ueber die Färbung von Feuchtpräparaten mit meiner Azureosinmethode. Ebenda, **1909**.

[5]— Ueber eine neue Schnellfärbung mit meiner Azureosinlösung. Münch. med. Wochenschr., **1910**.

[1]Gierke, E., Das Verhältnis zwischen Spirochäten und den Organen kongenital syphilitischer Kinder. Münch. med. Wochenschr., **1906**.

[2]— Zur Kritik der Silberspirochäte. Berl. klin. Wochenschr., **1907**.

[3]— Die intracelluläre Lagerung der Syphilisspirochäten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, **1907**.

Gins, Zur Technik und Verwendbarkeit d. Burrischen Tuscheverfahrens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, **1909**.

[1]Glas, E., Spir. pallida aus Zahnfleischsklerose. Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 2.

[2]— Demonstration. Ebenda, Nr. 11.

Glass, G., Ueber Spirochaete pallida. Inaug.-Diss. Leipzig **1906**.

[1]Goldhorn, A rapid and certain method of staining spir. pall. Proc. of the New York pathol. soc., Vol. 5, **1905**.

[2]— Concern. the morphol. and reprod. of Spir. pall. etc. Journ. of exper. med., Vol. 8, **1906**.

Gonder, Beobachtungen über die endemische Lues in Bosnien. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, **1908**.

Gordon, A., Contribution to the study of syphilitic Spirochaetas in cerebrospinal fluid. Amer. med., Vol. 10, **1905**.

Gottberg, Methode zur Darstellung von Spirochäten und Trypanosomen in Organschnitten. Arch. f. Hyg., Bd. 65, **1908**.

Gräfenberg, Der Einfluß der Syphilis auf die Nachkommenschaft. Arch. f. Gynäkol., Bd. 87, **1908**.

Greeff & Clausen, Spir. pall. bei experimentell erzeugter interstitieller Hornhautentzündung. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 36.

Gregoropoulos, Περὶ τοῦ μικροβίου τῆς συφίλιδος. Ἰατρικ. πρόοδος ἐν Σύρῳ, **1905**.

Grön, K., Den Schaudinn-Hoffmannske syfilis-protozoe (spirochaete pallida Schaudinn). Tidsskrift for den norske laegeforening, **1905**.

[1]Grouven, Ueber positive Syphilisimpfung am Kaninchenauge. Med. Klinik, **1907**.

[2]— Ueber klin. erkennbare Allgemeinsyphilis beim Kaninchen. Dermat. Zeitschrift, Bd. 15, **1908**, und 10. Kongr. d. Deutschen Dermat. Gesellsch., **1908**.

[3]— Ueber den Nachweis der Spir. pallida bei kongenitaler Syphilis. Centralbl. f. Gynäkol., **1908**.

[4]— Ueber bemerkenswerte Resultate der Syphilisimpfung beim Kaninchen. Med. Klinik, **1908**.

[5]— Experimentelles zur Kaninchensyphilis. Dermat. Zeitschr., Bd. 17, **1910**.

[6]— Vaccinationsversuche beim syphilitischen Kaninchen. Deutsche med. Wochenschrift, **1911**.

[7]— Zur Sekundärsyphilis niederer Affen und des Kaninchens. Münch. med. Wochenschr., **1911**.

Grouven, C., & Fabry, H., Spirochäten bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschrift, **1905**.

Grünbaum, zit. nach Mühlens (5).

GRÜNBERG, Spirochätenbefunde im Felsenbein e. syphilit. Foetus. Zeitschr. f. Ohrenheilk., Bd. 63.

[1] GUSZMANN, J., Schaudinn-féle spir. pallida. Orovos. hetil. (Budapest), 1905.

[2] — Beitr. zur Aetiologie der Syphilisrezidive. Wien. med. Wochenschr., 1909.

[3] — Weitere Beitr. zur Pathogenese der Syphilisrezidive. Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 50, 1910.

HAMMACHER, J. F. M., Over de spirochaete pallida. Med. Weekbl., Amsterdam 1905/06.

HAMONIC, Rev. d'andrologie et de gynaecol., 1903.

HAENSELL, zit. nach SIEGEL, 1906.

HARVEY, D., A note on the staining of spirochaete pallida. Journ. Roy. Army med. corps, Vol. 5, 1905.

HARVEY, D., & BOUSFIELD, L., Note on the spirochaete found in syphilis. Ebenda.

HASLUND, P., Spirochaete pallida. Nord. Zeitschr. f. Therapie, 1905.

HASTINGS, Observat. on Spiroch. in Syphilis. Proc. of the New York path. soc., Vol. 5.

HECHT, Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen spitzem Condylom und Spirochäten. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 90, 1908.

HECHT & WILENKO, Ueber die Untersuchung der Spirochaete pallida mit dem Tuscheverfahren. Wien. klin. Wochenschr., 1909.

HEDRÉN, Untersuchungen über Spir. pallida bei kongenitaler Syphilis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, 1908.

HELLER, Demonstration (Burrisches Tuscheverfahren). Centralbl. f. Bakt., Ref. (Beilage), Bd. 44, 1909.

HELLER & RABINOWITSCH, Einige Mitteilungen über die praktisch-diagnostische Verwertbarkeit der Untersuchungen auf Spirochaete pallida. Med. Klin., 1906, Nr. 28.

HERRMAN, C., A note on the spirochaete pallida. New York med. journ., 1905.

HERTMANNI, Beitr. zur Lebensdauer der Spir. pallida. Dermat. Zeitschr., Bd. 16, 1909.

[1] HERXHEIMER, K., Zur Kenntnis der Spirochaete pallida. Münch. med. Wochenschrift, 1905.

[2] — Ueber die Beziehungen der Spirochaete pallida zur Syphilis. Med. Klinik, 1905.

HERXHEIMER & COHN, Ueber Lues maligna und Spir. pallida. Verhandl. d. deutschen dermat. Gesell., Bern 1906.

HERXHEIMER, H., & HÜBNER, H., Ueber Darstellungsweise und Befund der bei Lues vorkommenden Spirochaete pallida. Deutsche med. Wochenschr., 1905.

HERXHEIMER & LÖSER, Ueber Spirochaete pallida. Münch. med. Wochenschr., 1905.

HERXHEIMER & OPIFICIUS, Weitere Mitteilungen über die Spir. pallida (Treponema Schaudinn). Ebenda, 1906, Nr. 7.

HIRSCHBERG, Journ. of Americ. med. assoc., 1905.

[1] HOFFMANN, E., Weitere Mitteilungen über das Vorkommen der Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., 1905.

[2] — Nachtrag zu der Arbeit von F. Schaudinn und E. Hoffmann über Spirochaete pallida bei Syphilis etc. Ebenda.

[3] — Ueber das Vorkommen von Spirochäten bei ulzerierten Carcinomen. Berl. klin. Wochenschr., 1905.

[4] — Ueber die Spirochaete pallida. Deutsche med. Wochenschr., 1905.

[5] — Spirochaete pallida bei einem mit Blut geimpften Makaken. Berl. klin. Wochenschr., 1905.

[6] — Weitere Mitteilungen über Spirochaete pallida mit Demonstration. Dermat. Zeitschr., 1906.

[7] — Diskussion über Cytorrhyctes luis s. W. SCHULTZE.

[8] — Spirochäten bei Carcinom. Deutsche med. Wochenschr., 1906.

[9] — Experim. Untersuchungen über die Infektiosität des syphilitischen Blutes. Ebenda, Nr. 13.

[10] — Mitteilungen und Demonstrationen über experimentelle Syphilis, Spirochaeta pallida und andere Spirochätenarten. Dermatol. Zeitschr., Bd. 13, 1906, und Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 38, 1906.

[11] — Diagnostische Bedeutung der Spirochaeta pallida. Berl. klin. Wochenschrift, 1906.

[12] Hoffmann, E., Die Aetiologie der Syphilis. Berlin, J. Springer, **1906**.
[13] — Diskussionsbemerkungen. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, S. 351.
[14] — Atlas der ätiolog. und experimentellen Syphilisforschung. Berlin, Springer, **1908**.
[15] — Bemerkungen zu der Arbeit von Sandmann usw. Dermat. Zeitschr., Bd. 15, **1908**.
[16] — Die Aetiologie der Syphilis. Dermatol. Zeitschr., Bd. 16, **1909**.
[17] — Experimentelles Granuloma corneale syphiliticum usw. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 35.
[18] — Zur Histologie d. experiment. syphilit. Keratitis usw. Münch. med. Wochenschrift, **1910**, Nr. 11.
[19] — Mitteil. über experim. Syphilis (Sekund. Syphilide, primäres Hornhautsyphilom). Münch. med. Wochenschr., **1911**.
[20] — Ueber die Benennung des Syphiliserregers nebst Bemerkungen über seine Stellung im System. Münch. med. Wochenschr., **1911**.
[21] — Zur Frage der Affen- und Kaninchensyphilis. Münch. med. Wochenschr., **1911**.
[22] — Diagnostische und therapeutische Bedeutung der Spirochaete pallida etc. Deutsche med. Wochenschr., **1912**.
[23] — Spir. pallida. Handb. d. Geschlechtskrankh. Wien, Hölder, **1912**.
Hoffmann, E., & Beer, Weitere Mitteilungen über den Nachweis der Spirochaete pallida im Gewebe. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 22.
Hoffmann & Brüning, Gelungene Uebertragung der Syphilis auf Hunde. Deutsche med. Wochenschr., **1907**.
Hoffmann & Halle, Ueber eine bessere Darstellungsart der Spirochaete pallida im Ausstrich. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 31.
Hoffmann & Löhe, Allgem. disseminierte Hautsyphilide bei niederen Affen nach Impfung in den Hoden. Berl. klin. Wochenschr., **1908**.
Hoffmann, Löhe & Mulzer, Syphilit. Initialeffekt der Bauchhaut an der Einstichstelle usw. Deutsche med. Wochenschr., **1908**.
Hoffmann & v. Prowazek, Untersuchungen über die Balanitis- und Mundspirochäten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, **1906**.
[1] Hoffmann, W. H., Die neuesten Fortschritte in der Erforschung des Syphiliserregers. Berl. klin. Wochenschr., **1910**.
[2] — Erfolgreiche Uebertragung von Syphilisspirochäten auf Meerschweinchen. Deutsche med. Wochenschr., **1910**.
[3] — Die Uebertragung der Syphilis auf Kaninchen mittels reingezüchteter Spirochäten vom Menschen. Deutsche med. Wochenschr., **1911**.
[4] — Die Reinzüchtung der Spirochaete pallida. Berl. klin. Wochenschr., **1911**.
[5] — Beiträge zur Reinzüchtung der Spirochaete pallida. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 68, **1911**.
Horand, R., Les spirochètes de Schaudinn et Hoffmann et les formes évolutives de l'hémoprotiste de la syphilis. Lyon méd., **1905**.
Hübner, H. W., Ueber den jetzigen Stand der Kenntnisse von der Spirochaete pallida. Münch. med. Wochenschr., **1905**, und Dermat. Zeitschr., Bd. 12, **1905**.
Hübschmann, Spir. pallida (Schaudinn) und Organerkrankung bei Syphilis congenita. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 24.
Hügel & Holzhauser, Arch. f. Dermatol. und Syphilis., Bd. 51, **1900**.
Jacqué, L., Le Spirochaete de la syphilis. Journ. méd. de Bruxelles, **1905**.
Jacquet, Spirochaete pallida. Gaz. des hôp., **1905**.
Jacquet & Sevin, Soc. méd. hôp., Paris **1905**.
Jacquet & Sézary, Des formes atypiques et dégénératives du trép. pâle. Ebenda, **1907**.
Jambon, Spirochaete de Schaudinn dans les lésions tertiaires. Lyon méd., **1907**.
Jancke, Ueber Cytorrhyctenbefunde. Münch. med. Wochenschr., **1905**.
— Gelungene Filtration von Syphilisvirus. Med. Klinik, **1907**.
Jensen, W., Ueber den Befund von Spirochaete pallida (Schaudinn). Hospitalstidende, **1905**.
Jesionek, Diskuss. über Spir. pall., cf. Ploeger.
[1] Igersheimer, Demonstration. Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 1413.
[2] — Experiment. Untersuchungen zur Syphilis des Auges. Münch. med. Wochenschrift, **1912**.
Joanitzescu & Galaschescu, Einfluß der Quecksilberbehandlung und speziell der Sublimateinspritzung auf die Spirochaete pallida Schaudinn. Spitalul, **1905**.

JUNDELL, Monatsh. f. prakt. Dermatologie, Bd. 43, S. 389.
IVANOFF, Die Spirochaete pallida Schaudinn und ihre Beziehung zur Syphilis (russ.). Izviest. Imper. Voyenno-Med. Akad. St. Petersburg, 1905.
KALB, Ueber eine neue Spirochätenfärbung. Münch. med. Wochenschr., 1910.
KÄMMERER, Diagnostische Intrakutanreaktionen m. Spirochätenextrakt. Münch. med. Wochenschr., 1912.
KARWACKI, Contribut. à la morphologie du trepon. pallidum. Gaz. lekarska, 1906.
KIMLA, R., Spir. pallida (Schaudinn-Hoffmann) und ihre Bedeutung in der Aetiologie der Syphilis (tschechisch). Casop. lék. Praze, 1905.
KIOLEMENOGLOU, B., & v. CUBE, F., Spirochaete pallida (Schaudinn) und Syphilis. Münch. med. Wochenschr., 1905.
KLAUSNER, Sekundenfärbung d. Spir. pallida. Berl. klin. Wochenschr., 1911.
KLEBS, Arch. f. experiment. Pathol., Bd. 10, 1879.
KLEIN, K., Klin. u. morpholog. Material zur Aetiologie der Syphilis. Mitteil. a. d. Hamburger Staatskrankenanstalten, Bd. 8, 1908.
KLINGMÜLLER, Zur Diskussion über Spirochaete pallida, s. SIEBERT.
KLINGMÜLLER & BAERMANN, Ist das Syphilisvirus filtrierbar? Deutsche med. Wochenschr., 1904.
KOCH, M., Experim. Hodensyphilis beim Kaninchen durch Verimpfung kongenital-syphilitischen Materials. Berl. klin. Wochenschr., 1910.
KOLB, Diskussion über Spirochaete pallida, s. NEUBERGER.
KOPP, Diskussion über Spirochaete pallida, s. PLOEGER.
[1] KOWALEWSKI, R., Primäraffekt des Augenlides und Spirochaete pallida. Deutsche med. Wochenschr., 1905.
[2] — Diskussion über Cytorrhyctes luis, s. W. SCHULZE.
[1] KRAUS, R., Ueber die ätiologische Bedeutung der Spirochaete pallida. Wien. klin. Wochenschr., 1905.
[2] — Ueber experimentelle Syphilis bei Affen. Med. Blätter, 1905.
[3] — s. RUSCH, Diskussion über Spirochaete pallida.
[4] — Studien über Immunität und ätiologische Therapie der Syphilis. Sitz.-Ber. Akad. d. Wiss. Wien, Math.-naturw. Klasse, Abt. III, Bd. 114, 1905.
[5] — Zur Aetiologie, Pathologie und experimentellen Therapie der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr., 1905.
[6] — Versuche über Immunität usw. Ebenda, 1906, Nr. 21.
[7] — Demonstration e. Macac. rhesus m. generalis. Syphilis. Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 26.
[8] — Diskussionsbemerkung betr. Reinfektion bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschrift, 1906, Nr. 32.
KRAUS, R., & PRANTSCHOFF, A., Ueber das konstante Vorkommen der Spirochaete pallida im syphilitischen Gewebe bei Menschen und Affen. Ebenda.
KRAUS & VOLK, Weitere Studien über Immunität bei Syphilis und bei der Vaccination gegen Variola. Ebenda, 1906, Nr. 21.
KRAUS (Prag), Spirochätenuntersuchungen. Prager med. Wochenschr., 1906.
KRAUSE, Zur Diskussion über Spirochaete pallida, siehe SIEBERT.
KREIBICH, Zur ätiologischen Therapie der Syphilis (Kraus-Spitzer). Wien. klin. Wochenschr., 1906.
KREN, O., Diskussionsbemerkung. Verhandl. d. Naturforscherversamml., Meran, 1905. Leipzig, Vogel, 1906.
[1] KRIENITZ, W., Ueber das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 22.
[2] — Ueber morphologische Veränderungen an Spirochäten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, 1906.
KRISHABER, FOURNIER & BARTHÉLEMY, La syphilis, 1903.
[1] KRZYSZTALOWICZ & SIEDLECKI, Spirochaete pallida Schaudinn bei Lues. Przegl. lekarski, 1905 (polnisch) und Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 41, 1905.
[2] — — Contribution à l'étude de la structure et du cycle évolutif de Spirochaete pallida Schaudinn. Bull. acad. scienc. de Cracovie, 1905.
[3] — — Verhältnis d. Entwicklungszyklus d. Trep. pall. Schaudinn zu den syphilit. Krankheitsstadien. Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 43, 1906.
[4] — — Etude expériment. de la syphilis; morphologie de Spir. pallida. Bull. acad. scienc. de Cracovie, 1908.
[5] — — Verhalten der Spirochaete pallida in syphilitischen Effloreszenzen und die experimentelle Syphilis. Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 46, 1908.

[1] Landsteiner, Demonstration. Wien. klin. Wochenschr., **1905**.
[2] — Diskussionsbemerk. zur Syphilisimmunität. Ebenda, **1906**, Nr. 30.
Landsteiner & Finger, Ueber Immunität bei Syphilis. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 38, **1906**.
[1] Landsteiner & Mucha, Technik der Spirochätenuntersuchung. Wien. klin. Wochenschr., **1906**.
[2] — — Beobachtungen an Spirochaeta pallida. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 39, **1907**.
Lane, J. E., A review of some recent work on syphilis. Practitioner, **1905**.
Langer, Spirochaete pallida in den Vaccinen bei kongenital-syphilit. Kindern. Münch. med. Wochenschr., **1910**.
[1] Lassar, Ueber Impfversuche mit Syphilis an anthropoid. Affen. Berl. klin. Wochenschr., **1903**.
[2] — Ueber eine Weiterimpfung von syphil. infiz. Schimpansen. Ebenda, **1904**.
Launois, P. E., & Laederich, L., Association de spirilles et de bacilles fusiformes de Vincent dans un chancre syphilitique à tendance phagedénique. Bull. et mém. soc. méd. d'hôpit. de Paris, **1905**; s. Gaz. d. hôp., **1905**.
Lebailly, Multiplication in vitro du trépon. pall. Schaudinn. Compt. rend. de l'acad., T. 146, **1908**.
Legrain, E., Le microbe de la syphilis et l'hématozoaire de Laveran. La syphilis, **1905**.
Legros & Lancereaux, zitiert nach Metschnikoff & Roux, Ann. Past., **1903**.
Lehmann, Die neueste Forschung über Infektionskrankheiten (Malaria, Trypanosomen, Spirochäten usw.). Münch. med. Wochenschr., **1905**.
Leiner, R., Demonstration von Schaudinnschen Spirochäten im Pemphigusinhalt eines hereditär-syphilitischen Kindes. Wien. klin. Wochenschr., **1905**.
Lenartowicz & Potrzobowski, Eine einfache Methode zur Darstellung d. Spir. pall. Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, **1911**.
Leredde, Le paras. de la syphilis (Spir. pall. de Schaudinn). Rev. prat. des malad. cut. etc., **1905**.
Lesser, E., Ueber Spirochaete pallida. Berl. klin. Wochenschr., **1905**.
Leuriaux & Geets, Culture du tréponema pall. de Schaudinn. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, **1906**.
[1] Levaditi, C., Syphilis congénitale et Spirochaete pallida Schaudinn. Compt. rend. soc. Biol., T. 58, **1905**.
[2] — Sur la coloration du Spirochaete pallida Schaudinn dans les coupes. Ibid., T. 59, **1905**.
[3] — L'histologie pathologique de l'hérédo-syphilis dans ses rapports avec le Spirochaete pallida Schaudinn. Ibid. und Ann. Pasteur, **1906**.
[4] — A propos de l'imprégnation au nitrate d'argent des spirochètes sur coupes. Compt. rend. soc. biol., T. 60, **1906**.
[5] — Morphol. et culture du spiroch. refringens (Schaudinn & Hoffmann). Ibid., T. 61.
[6] — Transmiss. de la balano-posthite éros. circ. au chimpanzé. Rôle du spir. refring. Ibid.
[7] — Le cil du tréponema pallidum Ibid., T. 71, **1911**.
Levaditi & Danulesco, Etude des spirochètes cultivés des produits syphilitiques. Ibid., T. 73, **1912**.
Levaditi & Mc. Intosh, Contribution à l'étude de la culture de „Treponema pallidum". Ann. de l'inst. Pasteur, **1907**.
[1] Levaditi & Manouélian, Histologie pathologique des accidents syphilitiques primaires et secondaires chez l'homme dans ses rapports avec le Spirochaete pallida. Compt. rend. soc. biol., T. 59, **1905**.
[2] — — Histologie pathologique du chancre syphilitique du singe dans ses rapports avec le Spirochaete pallida. Ibid.
[3] — — Histol. pathol. de la syphil. expérim. du singe dans ses rapports avec le spir. pallida. Ibid., T. 60, **1906**.
[4] — — Nouvelle méthode rapide pour la coloration des spiroch. sur coupes. Ibid.
Levaditi, Nobécourt & Darré, Syphil. congénit. et Spir. pall. Schaudinn. Compt. rend. soc. biol., T. 58, **1905**.
Levaditi, C., & Petresco, G. Z., Passage du Spirochaete pallida dans le liquide de vésicatoire. Presse méd., **1905**.
Levaditi & Roché, La syphilis. Paris **1909**.
Levaditi & Salmon, Localisations du spirochète dans un cas de syphilis héréditaire. Compt. rend. soc. biol., T. 59, **1905**.

[1] Levaditi & Sauvage, Sur un cas de syphilis héréditaire tardive, avec présence du Spirochaete pallida dans les viscères. Ibid.
[2] — — Pénétration du trépon. pâle dans l'ovule. Sem. méd., 1906.
Levaditi & Stanesco, Cult. de deux spirochètes de l'homme (Spir. gracilis et Spir. balanitidis). Compt. rend. soc. biol., T. 67, 1909.
[1] Levaditi & Yamanouchi, Recherches sur l'incubation dans la syphilis. Ann. de l'inst. Pasteur, 1908.
[2] — — La transmission de la syphilis au chat. Compt. rend. acad. sc., T. 146, 1908.
[3] — Inoculation de la syphilis au prépuce du lapin. Compt. rend. soc. biol., T. 64, 1908.
[1] Lévy-Bing, A., Des moyens de coloration du Spirochaete pallida. Bull. méd., 1905.
[2] — — Action du mercure sur les spirochètes en général et sur le pallida en particulier. Ibid.
[3] — Recherche du Spirochaete pallida dans le sang des syphilitiques. Ibid.
[1] Lipschütz, B., Untersuchungen über die Spirochaete pallida Schaudinn. Dtsche. med. Wochenschr., 1905.
[2] — Zur Kenntnis der Spirochaete pallida im syphilitischen Gewebe. Wien. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 37.
[3] — Ueber die Beziehungen der Spirochaete pallida zum Hautpigment syphilitischer Effloreszenzen. Dermat. Zeitschr., 1907.
Löffler, Neue Verfahren zur Schnellfärbung von Mikroorganismen. Deutsche med. Wochenschr., 1907.
[1] Loewenthal, W., Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., 1905.
[2] — Die Spirochäten. Biophysik. Centralbl., 1905.
[3] — Beitr. zur Kenntnis der Spirochäten. Berl. klin. Wochenschr., 1906.
[4] — Zur Kenntnis der Mundspirochäten. Med. Klinik, 1906.
Löwy, K., Beitr. zur Spirochätenfrage. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 81, 1906.
[1] MacLennan, A., A prelimin. note upon the cytorrh. luis (Siegel) and the Spir. pallida. Brit. med. journ., 1906.
[2] — On the Spirochaete pallida and its variations. Brit. med. journ., 1906.
Malinowsky, Spirochaete pallida bei tertiärer Lues. Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 45, 1908.
Manahan, Spirochaete pallida of syphilis, with description of rapid method of staining. Boston med. journ., 1906.
Mandelbaum, Eine vitale Färbung von Spirochaete pallida. Münch. med. Wochenschr., 1907.
Maragliano, Ann. dell' Istit. Maragl., 1904/05.
Maratin, Agent spécifique de la syphilis. Journ. d. accoucheurs, 1905.
Margolis, Untersuch. über die Empfänglichkeit des Meerschweinchens für Syphilis. Inaug.-Diss. Berlin 1911.
Marshall, C. F., Recent research i. the bacteriol. of syphilis etc. Treatment, London 1905/06.
Martineau, zit. nach Metschnikoff & Roux, Ann. Pasteur, 1903.
Martineau & Hamonic, Bull. de l'acad. de méd., 1882.
Marzano, G., La vaccinazione nella Sifilide. Roma („Editrice Roma"), 1905.
Marzinowsky, Spirochaete pallida und Syphilis. Ref. Deutsche med. Wochenschr., 1906.
Meirowsky, Ueber einfache Methoden zur schnellen Färbung lebender Spirochäten. Münch. med. Wochenschr., 1910.
Mendoza, Sobre la existencia del spirochaete pallida en la sifilis. Bolet. de istituto de sueroterap., Madrid 1905.
Ménétrier & Rubens-Duval, Bull. de la soc. méd. des hôpit., 1906.
[1] Merk, L., Ueber den Cytorrhyctes luis Siegel. Wien. klin. Wochenschr., 1905.
[2] — s. Rusch, Diskussion über Spirochaete pallida.
[1] Metschnikoff, E., La syphilis expérimentale (Revue). Bull. inst. Pasteur, 1905.
[2] — La syphil. expériment. Arch. génér. de méd., 1905.
[1] Metschnikoff & Roux, Etudes expérimentales sur la syphilis. Mém. I—IV. Ann. Pasteur, 1903, 1904, 1905.
[2] — — Recherches microbiologiques sur la syphilis. Bull. acad. méd. Paris, 1905.
Mewborn, The spirochaete pallida. Journ. of cut. dis., 1905.
Meyer, O., Zur Frage der Silberspirochäten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, 1908.

Mezincescu, Hodensyphilome bei Kaninchen nach Impfung mit syphilitischem Virus. Deutsche med. Wochenschr., **1909**.

Milhit, Recherches sur la syphilis hépatique expérimentale. Sem. méd., **1907**.

Milian, G., Le spirochaete découvert par Schaudinn dans la syphilis. Rev. d. hôp. de France et de l'étrang., T. 7, Paris **1905**.

[1] Mohn, Bericht über Spirochätenbefunde in der Placenta. Münch. med. Wochenschr., **1906**.

[2] — Die Veränderungen an Placenta, Nabelschnur und Eihäuten bei Syphilis und ihre Beziehungen zur Spir. pallida. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn., Bd. 59, **1907**.

Moncorvo, O espiroch. pallido na syphil. hered. Gaz. clin. (San Paolo), **1905**.

Moritz, Spirochätenbefund bei schwerer Anämie und carcinomatöser Lymphangitis. Deutsches Arch. f. klin. Med., **1905**.

Mossé, Gaz. hebd. d. scienc. méd. de Montpellier, **1887**.

Mucha, Ueber den Nachweis der Spirochaete pallida im Dunkelfelde. Med. Klinik, **1908**.

Mucha & Scherber, Ueber den Nachweis der Spirochaete pallida im syphilit. Gewebe. Wien. klin. Wochenschr., **1906**.

[1] Mühlens, Untersuchungen über Spir. pallida und einige andere Spirochätenarten, insbesondere in Schnitten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.

[2] — Vergleichende Spirochätenstudien. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 57, **1907**.

[3] — Reinzüchtung einer Spirochäte (Spir. pallida?) aus einer syphilitischen Drüse. Deutsche med. Wochenschr., **1909**.

[4] — Ueber Züchtungsversuche der Spir. pallida und Spir. refringens sowie Tierversuche etc. Klin. Jahrb., Bd. 23, **1910**.

[5] — Treponema pallidum (Schaudinn). Handbuch d. pathog. Protozoen (S. v. Prowazek), Leipzig, Joh. Ambr. Barth, **1912**.

[1] Mühlens & Hartmann, Zur Kenntnis des Vaccineerregers. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, **1906**.

[2] — — Berichtigung zu der Publikation Siegels „Zur Kritik usw.". Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.

Mühlens & Löhe, Ueber Züchtungsversuche der Spirochaete pallida. Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, **1908**.

Mühlmann, M., Ueber Syphilisbakterien. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 37.

Müller, H., Spirochaete pallida. Sammelreferat, Deutsche med. Zeitg., **1905**.

Müller, R., & Scherber, G., Zur Aetiologie u. Klinik d. Balanitis erosiva circin. u. Balanitis gangraen. Arch. f. Dermatol. u. Syphil., Bd. 77, **1905**.

[2] — — Weitere Mitteil. über Aetiologie und Klinik usw. Wien. klin. Wochenschrift, **1906**, Nr. 21.

[1] Mulzer, P., Ueber das Vorkommen von Spirochäten bei syphilitischen und anderen Krankheitsprodukten. Berl. klin. Wochenschr., **1905**.

[2] — Sammelreferat über Spirochätenbefunde bei Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syph., Bd. 79, **1906**.

[1] Nakano, Eine Schnellfärbungsmethode der Spir. pallida im Gewebe. Deutsche med. Wochenschr., **1912**.

[2] — Ueber die Reinzüchtung der Spirochaete pallida. Deutsche med. Wochenschrift, **1912**.

Nattan-Larrier & Bergeron, Présence du Spir. pallida dans le sang des syphilitiques. Presse méd., **1906**.

[1] Nattan-Larrier & Brindeau, Présence du spir. pall. dans le placenta syphilit. Compt. rend. soc. biol., T. 60, **1906**.

[2] — — Passage du spir. pall. des tissus foetaux tissus maternels dans le placenta syphilit. Ibid.

Mac Neal, Spirochaete pallida. Journ. Americ. med. assoc., **1907**.

[1] Neisser, A., Ueber Versuche, Syphilis auf Schweine zu übertragen. Arch. f. Dermat. u. Syphil., Bd. 59, **1903**.

[2] — Meine Versuche zur Uebertragung der Syphilis auf Affen. Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 38/39.

[3] — Die experimentelle Syphilisforschung nach ihrem bisherigen Stand. Berlin, Springer, **1906**.

[4] — Ein Beitrag zur Lehre von der Kaninchensyphilis. Dermatol. Zeitschr., Bd. 15, **1908**.

[5] — Beitr. zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin, Springer, **1911**.

[6] — Bericht über die etc. Arbeiten zur Erforschung der Syphilis. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 37, **1911**.

NEISSER, A., & BAERMANN, Versuche zur Uebertragung der Syphilis auf Affen. Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
NEISSER, BAERMANN & HALBERSTÄDTER, Versuche zur Uebertragung der Syphilis auf Affen. Ebenda, **1906**, Nr. 1—3.
NEISSER, SIEBERT & SCHUCHT, Versuche zur Uebertragung der Syphilis auf Affen. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 13.
NEISSER, A., & VEIEL, F., Einige Syphilis-Uebertragungsversuche auf Tiere. Ebenda, **1904**.
NEUBERGER, Spirochaete pallida als wahrscheinlicher Erreger der Syphilis. Ebenda, **1906**.
NEUMANN, J., Ist die Syphilis ausschließlich eine Krankheit des menschlichen Geschlechtes oder unterliegen derselben auch Tiere? Wien. med. Wochenschrift, **1883**.
NEUMANN, R. O., Ueber Spirochaete pallida Schaudinn und einige andere Spirochäten. Münch. med. Wochenschr., **1905**.
NICHOLS, Further observations on certain features of experim. syphilis etc. Journ. of experiment. med., Vol. 14, **1911**.
NICOLAS, J., Syphilis et spirochaete pallida de Schaudinn. Lyon méd., **1905**.
NICOLAS, J., FAVRE, M., & ANDRÉ, C., Syphilis et spirochaete pallida de Schaudinn et Hoffmann. Ibid.
— — — Microphotographies du Spirochaete de Schaudinn et Hoffmann. Ibid.
NICOLLE, C., Recherches expérim. sur l'inoculat. de la syphilis au singe (bonnet chinois). Ann. Pasteur, **1903**.
NIELSEN, Papuloerosive Syphilide im Mund und Schlund mit Nachweis der Spirochaete pallida. Monatsh. f. prakt. Dermatol., Bd. 48, **1909**.
NIGRIS, G., Spirochaete pallida und refringens nebeneinander im Blute bei hereditärer Lues. Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
NITSCHE, Verwendung kolloidaler Metalle an Stelle der Tusche bei Burri-Präparaten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 63, **1912**.
NOBÉCOURT, LEVADITI & DARRÉ, Syphilis congénitale et Spirochaete pallida Schaudinn. Compt. rend. soc. biol., T. 58, **1905**.
NOBL, Wien. klin. Wochenschr., **1907**, S. 711.
NOBL & FLUSS, Zur Intrakutanreaktion bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr., **1912**.
NOEGGERATH, C. T., & STAEHELIN, R., Zum Nachweis der Spirochaete pallida im Blute Syphilitischer. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 31.
[1] NOGUCHI, Cultivation of pathogen. Trepon. pallidum. Journ. of the Americ. med. assoc., **1911**.
[2] — A method for the pure cultivation of pathogen. Trep. pall. (Spir. pall.). Journ. of experim. med., **1911**.
[3] — Ueber die Gewinnung der Reinkulturen von pathogen. Spir. pallida und von Spir. pertenuis. Münch. med. Wochenschr., **1911**.
[4] — Production d'orchite syphilit. chez les lapins à l'aide de cultures pures de trepon. pallidum. Presse méd., **1911**.
[5] — A cutaneous reaction in syphilis. Journ. of experim. med., Vol. 14, **1911**.
[6] — Hautallergie bei Syphilis; ihre diagnostische und prognostische Bedeutung. Münch. med. Wochenschr., **1911**.
[7] — Cultural stud. on mouth spiroch. (trepon. microdentium and macrodentium). Journ. of experim. med., Vol. 15, **1912**.
[8] — Pure cultivation of Spir. refringens. Ibid.
[9] — The direct cultivation of treponema pall. pathogenic for the monkey. Journ. of experim. med., Vol. 15, **1912**.
[10] — Morphological and pathogenic variations in trepon. pallidum. Journ. of experim. med., Vol. 15, **1912**.
[11] — Experiment. research in syphilis with esp. refer. to spir. pallida. Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 58, **1912**.
[12] — Zur Züchtung der Spir. pallida. Berl. klin. Wochenschr., **1912**.
[13] — Kulturelle und immunisatorische Differenzierung zwischen Spir. pallida, Spir. refringens etc. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 14, **1912**.
[14] — Studien über den Nachweis der Spir. pall. im Zentralnervensystem bei der progressiven Paralyse und bei Tabes dorsalis. Münch. med. Wochenschr., **1913**.
NOGUCHI & MOORE, A demonstration of treponema pall. in the brain in cases of general paralysis. Journ. of experim. med., Vol. 17, **1913**.
OMELTSCHENKO, Spirochäten bei Syphilis. Russk. Wratsch, **1905**. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 14.

[1] Oppenheim, M., Spirochaete pallida bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr., 1905.
[2] — siehe Rusch, Diskussion über Spirochaete pallida.
[3] — Der gegenwärtige Stand der Syphilistherapie. Wien. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 32/35.
[1] Oppenheim & Sachs, Spirochätenbefunde in syphilitischen und anderen Krankheitsprodukten. Wien. klin. Wochenschr., 1905.
[2] — — Eine einfache und schnelle Methode zur deutlichen Darstellung der Spirochaete pallida. Deutsche med. Wochenschr., 1905.
Ossola, zit. nach Tomasczewski (8).
Paltauf, Spirochaete pallida bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr., 1905.
Paranhos, Remarques sur l'étude expériment. de la syphilis. Ref. Bull. de l'inst. Pasteur, 1905.
Paris & Labareau, Recherches sur la présence du trépon. pâle dans le glande pituitaire des hérédo-syphilitiques. Bull. soc. franç. de dermat. et syph., T. 21, 1910.
Parodi, Ueber die Uebertragung der Syphilis auf d. Hoden des Kaninchens. Centralbl. f. Bkt., Bd. 44, 1907.
de Pascalis, G., Spir. pallida e diagnosi dell' infezione sifilitica. Policlinico, 1905.
[1] Paschen, E., Demonstration der Spirochaete pallida. Münch. med. Wochenschrift, 1905.
[2] — Demonstration von Spirochaete pallida in Schnitten nach der Levaditischen Methode. Ebenda.
[3] — Demonstration von Spirochaete pallida an Schnitten von syphilitischen Organen. Ebenda, 1906.
[1] Pasini, A., Sulla etiologia della sifilide. Parma 1905.
[2] — A proposito delle recenti osservazioni sui protozoi nella sifilide. Giorn. ital. d. mal. ven. e della pelle, 1905.
[3] — Lo stato degli studi speriment. sulla sifilide. Ref. Baumgartens Jahresber., 1907.
[4] — Ueber die Persistenz d. Spir. pallida bei hereditär Syphilitischen und ihr Vorkommen etc. Münch. med. Wochenschr., 1907.
[5] — Sulla presenza di Spir. pall. nei distretti cutan. gia sede di manifestat. sifilit. Giorn. ital. mal. vener., Vol. 6, 1910.
Pauli, Ueber Placentarsyphilis. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1909.
Pereira, F. G., Spirochaete pallida de Schaudinn e Hoffmann. Inaug.-Diss., Porto (Typ. de Porto medico), 1905.
[1] Petresco, J., Imprégnation au nitrate d'argent des spirochètes dans les coupes. Compt. rend. soc. biol., T. 59, 1905.
[2] — Les foyers de prolifération dans la syphilis et le Spirochaete pallida. Rev. méd., Bukarest 1906.
Petzold, P., Ueber das Vorkommen der Spirochaete pallida bei Syphilis. Inaug.-Diss., Leipzig 1905.
Pfeiffer, L., Der Stand der mikroskopischen Forschung usw. Korrespondenzbl. d. allgem. ärztl. Vereins von Thüringen, 1906.
Pielicke, O., Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., 1905.
Pinkus, Syphilitische Infektion durch Trinkgefäße und andere Gebrauchsgegenstände. Med. Klinik, 1909.
Piorkowski, Syphilisimpfung am Pferd. Berl. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 51 und Deutsche med. Wochenschr., 1905.
Plehn, A., Diskussionsbemerkung. Berl. klin. Wochenschr., 1905, S. 733.
Ploeger, H., Die Spirochäten bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr., 1905.
Polland, R., Ueber Spirochätenbefunde bei einem Fall von Nosokomialgangrän in einem Ulcus cruris. Dermat. Zeitschr., Bd. 12, 1905; siehe auch Wien. klin. Wochenschr., 1905.
Pollio & Fontana, Reperto della Spirochaete di Schaudinn nell' acne sifilitica del capillizio. Gazz. degli ospedali, 1905.
[1] Preis, Der bakteriologische Nachweis d. Lues. Wien. med. Presse, 1906.
[2] — Praktischer Wert der Schaudinnschen Spirochäte. Ebenda, 1907.
[3] — Ueber den praktischen Wert der diagnostischen Drüsenpunktion bei Syphilis. Pester med.-chirurg. Presse, 1908.
[1] Proca, Danila & Stroe, Milieux pour la cult. des spirochètes. Compt. rend. soc. biol., T. 72, 1912.
[2] — — — Sur l'isolement des spirochètes. Compt. rend. soc. biol., T. 73, 1912.

Proca, G., & Vasilescu, V., Sur un procédé de coloration rapide du Spirochaete pallida. Compt. rend. soc. biol., T. 58, **1905**.

[1] v. Prowazek, Technik der Spirochätenuntersuch. Zeitschr. f. Mikroskop., Bd. 23, **1906**.

[2] — Vergleichende Spirochätauntersuchungen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, **1907**.

Pürckhauer, Syphilisversuche an Kaninchen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 37, **1911**.

Queyrat & Joltrain, Recherche du spirochaete de Schaudinn dans les chancres syphilitiques. Bull. et mém. de la soc. méd. d. hôp. de Paris, **1905**.

Queyrat & Levaditi, Ibid., **1906**.

Queyrat, Levaditi & Feuillée, Constatation du spiroch. de Schaudinn dans le foie et la rate d'un foetus macéré. Ann. de dermat. et de syphiligraph., **1905**.

Rabinowitsch, M., Ueber die Spirochaete pallida und Spirill. Obermeieri, ihre intracelluläre Lagerung und deren Bedeutung. Virch. Arch., Bd. 198, **1909**.

Rach & Wiesner, Weitere Mitteilungen über die Erkrankung der großen Gefäße bei kongenitaler Lues. Wien. klin. Wochenschr., **1907**.

Ranke, Ueber Gewebsveränderungen im Gehirn luet. Neugeborener. Neurol. Centralbl., **1907**.

Raubitschek, H., Ueber einen Fund von Spirochaete pallida im kreisenden Blut. Wien. klin. Wochenschr., **1905**.

[1] Ravaut & Ponselle, Contribut. à l'étude clin. et bactériol. des lésions encéphaloméningées chez les nouveau-nés syphilit. Soc. méd. des hôp., **1906**.

[2] — — Recherches sur la présence du spir. pall. dans le sang des syphilitiques. Gaz. des hôp., **1906**.

[3] — — Recherches sur la présence du spir. pall. dans le système nerveux etc. Bull. soc. méd. hôp., **1907**.

[4] — — Imprégnation du Spir. pallida dans les frottis etc. Compt. rend. soc. biol., T. 65, **1908**.

[1] Reckzeh, Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., **1905**.

[2] — Ueber protoplasm. Körperchen in den Lymphdrüsen Syphilitischer. Zeitschrift f. exper. Path. u. Ther., **1906, II**.

Reischauer, Ein weiterer Spirochätenbefund bei hereditärer Lues. Deutsche med. Wochenschr., **1905**.

Reitmann, K., Zur Färbung der Spirochaete pallida Schaudinn. Ebenda.

[1] Reuter, Demonstration in der biolog. Abteil. des Aerztl. Vereins Hamburg. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 10.

[2] — Ueber Spir. pallida in der Aortenwand bei Hellerscher Aortitis. Ebenda, Nr. 16.

[3] — Neue Befunde von Spir. pallida (Schaudinn) im menschlichen Körper usw. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 54, **1906**.

Ribadeau-Dumas & Poisot, Ictère et hémorrhag. chez un hérédo-syphilitique. Compt. rend. soc. biol., T. 62, **1907**.

Richards, The diagnost. value of the spir. pall. in vener. sore. Med. Chronicle, Vol. 10, **1906**.

[1] Richards, G. M. O., & Hunt, L., A note on the occurence of a spirillum in the blood of patients suffering from secondary syphilis. Lancet, **1905**.

[2] — The spir. found i. syphil. lesions. Ibid., **1906**.

Rietschel, Infektionsmodus bei der kongenitalen Syphilis. Med. Klinik, **1909**.

[1] Rille, Ueber Spirochätenbefunde bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr., **1905**.

[2] — s. Rusch, Diskussion über Spirochaete pallida.

[3] — Demonstration in der med. Gesellsch. zu Leipzig. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 11.

Rille & Vockerodt, Weitere Spirochätenbefunde bei Syphilis. Ebenda, **1905**.

Risel, Diskussionsbemerkungen. Ebenda, **1906**, Nr. 11.

Risso & Cipollina, Spirochaete pallida in den Lymphdrüsen bei sekundärer Syphilis. Rif. med., s. auch Deutsche med. Wochenschr., **1905**.

Ritter, Beiträge zum Nachweis der Spirochaete pallida in syphilitischen Produkten. Münch. med. Wochenschr., **1906**.

Rolshoven, Ueber das Vorkommen der Spirochaete pallida im Blute. Med. Klinik, **1907**.

[1] Róna, Meine neueren Erfahrungen über d. prakt. Wert d. Spir. pall. Budapester Aerzteverein (Derm. Sekt.), **1906**.

[2] — Praktischer Wert d. Schaudinnschen Spirochäte. Wien. med. Presse, **1907**.

Róna & Pries, A spirochaete pallidáról (ungarisch). Orvosi hetil., **1905**.
[1] Roscher, Untersuchungen über das Vorkommen von Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., **1905**.
[2] — Demonstration von Spirochäten in Schnittpräparaten. Ebenda, **1906**, Nr. 16.
[3] — Spirochaete pallida und Syphilis. Med. Klinik, **1906**.
Rosenberger, The spiroch. found in syphilis. Amer. journ. of the med. sc., Vol. 131, **1906**.
Rusch, P., Verhandlungen der Abt. f. Dermatologie und Syphilis der 77. Vers. d. Naturf. u. Aerzte in Meran, 25.—30. Sept. 1905. Dermatol. Zeitschr., Bd. 12, **1905**.
Russell, F. F., Spirochaete pallida in the lesions of syphilis. Journ. Americ. med. assoc., Vol. 45, **1905**.
Russel, The comparative morphology of the spirochaetae of syphilis and yaws. New York med. journ., Vol. 87, **1908**.
Sabrazès, Procédé nouveau, simplifié, de mise en évidence, par coloration, du spirochète de la syphilis dans le frottis. Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux, **1912**.
Sabrazès & Dupérié, Spiroch. et lésions syphilit. d'un foetus etc. Compt. rend. soc. biol., Bd. 65, **1908**.
Sakurane, Histolog. Untersuchungen über das Vorkommen der Spirochaete pallida in Geweben. Arch. f. Dermat. u. Syphilis, Bd. 82, **1906**.
[1] Saling, Zur Kritik der Spirochaete pallida Schaudinn. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41 u. 42, **1906**.
[2] — Spirochätenähnliche Spiralfasern (sog. „Silberspirochäten") im Gewebe eines Schweinefötus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, **1907**.
[3] — Hoffmanns „Die Aetiologie der Syphilis" in kritischer Beleuchtung. Wien. klin. Rundschau, **1907**.
[1] Salmon, Sem. méd., **1904**, Nr. 17 u. 24.
[2] — Compt. rend. soc. biol., T. 56, **1904**.
[3] — Présence du spirochaete pallida chez un enfant syphilitique héréditaire. Ibid., T. 58, **1905**.
[4] — Contribut. du laborat. au diagnostic clin. du chancre syphilit. Arch. gén. de méd., **1905**.
Sandmann, Impfung mit Resten von syphilitischen Effloreszenzen. Dermat. Zeitschr., Bd. 15, **1908**.
[1] Schaudinn, F., Zur Kenntnis der Spirochaete pallida. Deutsche med. Wochenschrift, **1905**.
[2] — Erwiderung auf die Bemerkung von O. Bütschli. Deutsche med. Wochenschr., **1906**.
[3] — Zur Kenntnis der Spirochaete pallida und anderer Spirochäten. (Nachlaß, herausgegeben von Hartmann & v. Prowazek). Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 26, **1907**.
[1] Schaudinn, F., & Hoffmann, E., Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochäten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 22, **1905**.
[2] — — Ueber Spirochätenbefunde im Lymphdrüsensaft Syphilitischer. Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
[3] — — Ueber Spirochaete pallida bei Syphilis und die Unterschiede dieser Form gegenüber anderen Arten dieser Gattung. Berl. klin. Wochenschr., **1905**.
Schellack, Ueber die „perkutane" Infektion mit Spirochäten des russischen Rückfallfiebers, der Hühnerspirochätose und der Kaninchensyphilis. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 40, **1912**.
Scherber, G., Durch Syphilisimpfung erzeugte Keratitis parenchymatosa beim Kaninchen. Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 24.
Scherber & v. Benedek, zit. nach Mühlens (5).
[1] Schereschewsky, Das Verhalten der Spirochaete pallida (Schaudinn) bei der Giemsafärbung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, **1907**.
[2] — Experim. Beitr. zum Studium der Syphilis. Ebenda, Bd. 47, **1908**.
[3] — Züchtung der Spirochaete pallida (Schaudinn). Deutsche med. Wochenschr., **1909**.
[4] — Weitere Mitteil. über die Züchtung der Spirochaete pallida. Ebenda.
[5] — Bisherige Erfahrungen mit der gezüchteten Spirochaete pallida. Ebenda.
[6] — Erkennung des Syphiliserregers auf dem Wege der Züchtung der Spir. pallida. Berl. klin. Wochenschr., **1910**.
[7] — Syphilitische Allgemeinerkrankung beim Kaninchen durch intracardiale Kulturimpfung. Deutsche med. Wochenschr., **1911**.

[8] SCHERESCHEWSKY, Die Uebertragung der Syphilis auf Kaninchen mittels reingezüchteter Spirochäten vom Menschen. Deutsche med. Wochenschr., **1911**.
[9] — Syphilisübertragung mit Reinkultur. v. Dungernsche Reaktion. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 50, Beiheft, **1911**.
[10] — Reinzüchtung der Syphilisspirochäten. Dtsche. med. Wochenschrift, **1912**.
[1] SCHEUER, O., Frühdiagnose d. Syphilis mittels Nachweises d. Spir. pall. im Dunkelfeldapparate. Wien. med. Wochenschr., **1909**.
[2] — Ein Fall von Syphilis insontium, zugleich ein Beitrag zur Lebensdauer der Spirochaete pallida. Deutsche med. Wochenschr., **1910**.
[1] SCHLIMPERT, Spirochätenbefunde in den Organen kongenital syphilitischer Neugeborener. Deutsche med. Wochenschr., **1906**.
[2] — Patholog.-anatomische Befunde an d. Augen bei zwei Fällen von Lues congenita. Ebenda.
[1] SCHMORL, Mitteilung zur Spirochätenfrage. Münch. med. Wochenschr., **1907**.
[2] — Die Färbung der Spirochaete pallida in Schnittpräparaten nach Giemsa. Deutsche med. Wochenschr., **1907**.
SCHNEIDER, Ueber Spirochäten in Gewebsschnitten bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 26.
[1] SCHOLTZ, W., Ueber den Spirochätennachweis bei Syphilis. Ebenda, **1905**.
[2] — Ueber die Bedeutung des Spirochätennachweises für die klinische Diagnose der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., **1910**.
SCHOR, G., Spirochaete pallida. Russky Wratsch, **1905**.
SCHRIDDE, H., Spirochätenbefunde bei einem Falle von kongenitaler Syphilis. Münch. med. Wochenschr., **1905**.
SCHUBERG & MULZER, Ein Sauger zur Entnahme von Saugserum. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 33, **1909**.
[1] SCHULTZ, The distribution of trepon. pall. in the tissues in congenit. syphilis. Journ. of med. res., T. 15, **1906**.
[2] — Report on the present status etc. Journ. of cut. dis., **1907**.
SCHULZE, F. E., Cytorrhyctes luis Siegel. Berl. klin. Wochenschr., **1905**.
[1] SCHULZE, W., Bemerkungen bei der Diskussion zum Vortrag Schaudinn-Hoffmann über Spirochaete pallida in der Berliner med. Gesellschaft. Ebenda.
[2] — Impfungen mit Cytorrhyctes luis an Kaninchenaugen. Med. Klinik, **1905**.
[3] — Cytorrhyctes luis in der mit Syphilis geimpften Kanincheniris. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 2.
[4] — Impfungen mit Luesmaterial an Kaninchenaugen. Klin. Monatsblätt. f. Augenheilk., 43. Jahrg., Bd. 2, **1905**.
[5] — Die Silberspirochäte. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 37.
[6] — Impfung von Kaninchenaugen mit Syphilis. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 38.
[7] — Das Verhalten des Cytorrhyctes luis (Siegel) in der mit Syphilis geimpften Kanincheniris. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. usw., Bd. 39, **1906**.
[8] — Die „Silberspirochäten“ in der Cornea. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 1, **1907**.
SCHUSTER, Der Nachweis d. Spir. pall., seine Bedeutung und praktische Verwertbarkeit f. d. Diagnose d. Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., **1907**.
SCHÜTZ, J., Mitteilungen über Spir. pallida (Schaudinn) und Cytorrhyctes (Siegel). Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 12.
SDRAWOMUSLOW, Silberfärbung der Spir. pallida. Wratsch, **1910**.
[1] SELENEW, Spirochaete pallida bei Syphilis. Russ. Journ. f. Dermatol., **1905**. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 14.
[2] — Zur Morphologie der Spirochaeta pallida. Ring- und Sternformen derselben. Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, **1910**.
SELLHEIM, Demonstration. Münch. med. Wochenschr., **1905**.
[1] SÉZARY, Sur une forme annulaire du tréponème pâle. Compt. rend. soc. biol., T. 69, **1910**.
[2] — Constatation du tréponème dans l'artérite cérébr. syphilit. Ibid., T. 68, **1910**.
SÉZARY & PAILLARD, Constatation du tréponème dans le liquide céphalorachidien etc. Compt. rend. soc. biol., T. 68, **1910**.
SHAW, The distribution of trepon. pall. in congenital gummata. Lancet, **1910**.
SHENNAN, Spir. pallida (Spiron. pall.) in syphilis. Lancet **1906**.
[1] SHMAMINE, Einfache Schnellfärbungsmethode der Spirochäten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 61, **1911**.
[2] — Ueber die Reinzüchtung der Spirochaete pallida und der nadelförmigen Bakterien aus syphilitischem Material usw. Centralbl. f. Bakt., Bd. 65, **1912**.

[1] Siebert, C., Demonstration von Spirochaete pallida. Berl. klin. Wochenschr., **1905.**
[2] — Ueber die Spirochaete pallida. Deutsche med. Wochenschr., **1905.**
[3] — Experim. Untersuchungen und praktische Vorschläge zur persönlichen Syphilisprophylaxe. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 37, **1911.**
Siebert, W., Studien über Spirochäten und Trypanosomen. Arch. f. Protistenk., Bd. 11, **1908.**
[1] Siegel, J., Untersuchungen über die Aetiologie der Syphilis. Anhang z. d. Abhandl. d. Akad. d. Wiss. Berlin **1905.**
[2] — Zur Aetiologie der Syphilis. Med. Klinik, **1905.**
[3] — Neue Untersuchungen über die Aetiologie der Syphilis. Münch. med. Wochenschr., **1905.**
[4] — Diskussion über Cytorrhyctes luis, s. W. Schulze.
[5] — Demonstration, s. Berl. klin. Wochenschr., **1906,** Nr. 4.
[6] — Weitere Untersuchungen über die Aetiologie der Syphilis. Münch. med. Wochenschr., **1906.**
[7] — Zur Kritik der bisherigen Cytorrhyctesarbeiten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, **1906.**
[8] — Experim. Studien über Syphilis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907.**
[9] — Uebertragung d. Syphilis auf Mäuse. Ebenda, Bd. 48, **1909.**
[10] — Gelungene Kultur d. Cytorrhyctes luis. Ebenda, Bd. 57, **1911.**
Simmonds, Ueber den diagnostischen Wert des Spirochätennachweises bei Lues congenita. Münch. med. Wochenschr., **1906.**
[1] Simonelli, Experiment. Untersuchungen über Syphilis. Gazz. d. ospedali, **1906.**
[2] — Sulla contagiosità delle gomme sifilitiche. Giorn. ital. delle mal. ven., T. 50, **1909.**
[1] Simonelli, F., & Bandi, J., Ueber eine rasche Färbungsmethode von Spirochaete pallida. Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, **1905.**
[2] — Experim. Untersuchungen über Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 79, **1906.**
Sioli, Ueber die Spirochaete pallida bei Syphilis. Inaug.-Diss. Halle-Wittenberg, **1906.**
Smedley-Leeds, zit. nach Mühlens (5).
Sobernheim, G., & Tomasczewski, Ueber Spirochaete pallida. Münch. med. Wochenschr., **1905.**
le Sourd & Pagnier, Le spir. pall. dans le sang des syphilitiques. Ann. de derm. et syph., **1907.**
de Souza & Pereira, F., Ueber das Vorkommen von Spirochaete pallida bei akquirierter und kongenitaler Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., **1905.**
[1] Sowade, Syphilit. Allgemeinerkrankung bei Kaninchen durch intracardiale Kulturimpfung. Deutsche med. Wochenschr., **1911.**
[2] — Ueber Spir.-pallida-Kulturimpfungen nebst Bemerkungen usw. Ebenda.
[3] — Eine Methode zur Reinzüchtung der Syphilisspirochäte. Deutsche med. Wochenschr., **1912.**
[4] — Bemerkungen usw. Berl. klin. Wochenschr., **1912.**
Spengler, Tierexperimenteller Nachweis, Züchtung und Färbung des Syphiliserregers. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, **1911.**
Sperk, Oeuvr. compl., II, Paris **1896.**
Spiegel, Demonstration. Münch. med. Wochenschr., **1906,** Nr. 15.
Spiethoff, Bericht über d. derzeitigen Stand d. Syphilisforschung. Münch. med. Wochenschr., **1907.**
[1] Spitzer, L., Demonstration der Spirochaete pallida in der Wiener dermatol. Gesellschaft. Arch. f. Dermat. u. Syphilis, Bd. 77, **1905.**
[2] — Ueber Spirochätenbefunde im syphilitischen Gewebe. Wien. klin. Wochenschrift, **1905.**
[3] — s. Rusch, Diskussion über Spirochaete pallida.
Stenczel, Untersuchungen über d. Spir. pall. in d. Krankheitsprodukten d. erworbenen Syphilis. Wien. klin. Wochenschr., **1906.**
[1] Stephenson, A series of four cases of infant. gangrene of the cornea etc. Lancet, **1907.**
[2] — The present position of the spir. pall. in relation to syphil. affect. of the eye. Ebenda.
[1] Stern, Ueber d. Nachweis d. Spirochaete pallida im Ausstrich mittels der Silbermethode. Berl. klin. Wochenschr., **1907.**

[2] Stern, Ueber d. Nachweis der Spir. pall. im Gewebe. Deutsche med. Wochenschr., 1907.
Stiles & Pfender, The generic name of the paras. of syphil. Americ. med., 1905.
[1] Strasmann, Zieglers Beitr., Bd. 49.
[2] — Zwei Fälle von Syphilis des Zentralnervensystems mit Fieber, der zweite mit positivem Spirochätenbefund usw. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 40.
Stroscher, Therapie der kongenitalen Syphilis mit Einschluß serologischer Untersuchungsergebnisse. Dermatol. Zeitschr., Bd. 17, 1910.
Taylor, Heredit. syphilis. New York med. journ., 1906.
Taylor & Ballenger, Ueber Spir. pallida. Ref. Deutsche med. Wochenschr., 1905.
Terzaghi, R., Tentativi di trasmissione di sifilide nelle scimmie. Policlinico, 1905.
Thalmann, Die Syphilis und ihre Behandlung im Lichte neuerer Forschungen. Herausg. v. d. Med.-Abt., d. Kgl. sächs. Kriegsminister., Dresden 1905.
[1] Thesing, C., Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., 1905.
[2] — Kritische Bemerkungen zur Spirochaete pallida bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr., 1905.
[3] — Ein Wort zu dem Aufsatze von Dr. Giemsa: „Bemerkungen zur Färbung der Spirochaete pallida". Deutsche med. Wochenschr., 1905.
[4] — Diskussion über Cytorrhyctes luis, s. W. Schulze.
[5] — Spirochaete pallida und die Syphilis. Sitz.-Ber. d. Ges. naturf. Freunde, Berlin 1905.
[6] — Spirochäte, Spironema oder Spirillum? Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, 1906.
[1] Thibierge, G., La syphil. expériment. des singes etc. Gaz. des hôp., 1906.
[2] — Le Spiroch. pallida de Schaudinn, agent pathogène de la syphilis. Ibid., 1906.
[3] — Recherche du tréponème pâle dans les lésions syphilit. Ref. Sem. méd., 1906, Nr. 15.
[1] Thibierge, G., & Ravaut, P., La réaction palpébrale des singes macaques à l'inoculation de produits syphilitiques. Bull. et mém. soc. méd. des hôp., T. 22, 1905.
[2] — Inoculation de produits syphil. au bord libre de la paupière chez les singes macaques. Ann. de derm. et de syphil., 1905.
Thibierge, Ravaut & Burnet, Spirochète de Schaudinn et syphilis expérimentale. Compt. rend. soc. biol., T. 60, 1906.
[1] Thibierge, Ravaut & le Sourd, Chancre simple expérimental de la paupière chez le singe. Bull. et mém. soc. méd. d. hôp., T. 22, 1905, et Ann. de dermatol. et de syphiligr., 1905.
[2] — Soc. méd. des hôp., 1906 (6. IV.).
Thomsen & Chievitz, Spir. pall. bei angeborener Syphilis. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1906.
Tièche, Untersuchungen über die Spir. pallida im Gewebe bei primärer und sekundärer Syphilis. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 3, 1912.
[1] Tomasczewski, siehe Rusch, Diskussion über Spirochaete pallida.
[2] — Ueber den Nachweis der Spir. pallida bei tertiärer Syphilis. Münch. med. Wochenschr., 1906.
[3] — Uebertragung der experimentellen Augensyphilis des Kaninchens von Tier zu Tier. Münch. med. Wochenschr., 1907.
[4] — Ein Beitrag zur Pathologie der Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 84, 1907.
[5] — Ueber eine einfache Methode, bei Kaninchen Primäraffekte zu erzeugen. Deutsche med. Wochenschr., 1910.
[6] — Demonstration in der freien Vereinigung für Mikrobiologie, 1910.
[7] — Ueber die Ergebnisse der Superinfektion bei der Syphilis der Kaninchen. Berl. klin. Wochenschr., 1910.
[8] — Ueber Kaninchen- und Meerschweinchensyphilis. Dermat. Zeitschr., Bd. 18, 1911.
[9] — Ueber Impfungen an Affen mit maligner Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., 1911.
[10] — Ueber subkutane Impfung von Affen mit maligner und tertiärer Syphilis. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 113, 1912.
[11] — Ueber Spirochätenkulturen aus einem syphilitischen Primäraffekt. Berl. dermatol. Gesellsch., 12. März 1912.

[12] Tomasczewski, Ein Beitrag zur Züchtung der Spir. pallida. Berl. klin. Wochenschr., **1912**.

[13] — Ein Beitrag zur Reinzüchtung der Spir. pallida. Ebenda, **1912**.

Treutlein, Demonstration von Spir. pallida. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1906**.

Trinchese, Bakteriologische und histologische Untersuchung bei kongenitaler Lues. Münch. med. Wochenschr., **1910**.

[1] Truffi, Uebertragung der Syphilis auf d. Kaninchen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, **1909**.

[2] — Neue Untersuchungen über die Syphilis des Kaninchens. Med. Klin., **1910**.

[3] — Ueber die Uebertragung der Syphilis auf das Meerschweinchen. Berl. klin. Wochenschr., **1910**.

Tschlenow, M., Spirochaete pallida bei Syphilis. Russky Wratsch, **1905**.

[1] Uhlenhuth & Mulzer, Ueber experimentelle Kaninchensyphilis, mit besonderer Berücksichtigung der Impfsyphilis des Hodens. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, **1909**.

[2] — — Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr., **1909**.

[3] — — Demonstrat. einer experiment. Hodensyphilis d. Kaninchens. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44, **1909**, Beiheft.

[4] — — Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 51 und **1910**, Nr. 4.

[5] — — Zur experimentellen Kaninchen- und Affensyphilis. Berl. klin. Wochenschrift, **1910**.

[6] — — Allgemeinsyphilis bei Kaninchen und Affen nach intravenöser Impfung. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34, **1910**.

[7] — — Syphilit. Allgemeinerkrankung bei Kaninchen. Deutsche med. Wochenschrift, **1911**.

[8] — — Ueber die experimentelle Impfsyphilis der Kaninchen. Berl. klinische Wochenschr., **1911**.

[9] — — Ueber experimentelle Kaninchensyphilis. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 50, **1911**, Beiheft.

[10] — — Gelungene Verimpfung von Blut, Blutserum und Sperma syphilitischer Menschen in die Hoden von Kaninchen. Berl. klin. Wochenschr., **1912**.

[11] — — Verimpfungen von Blut und anderen Körperflüssigkeiten syphilitischer Menschen in die Hoden von Kaninchen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 64, **1912**.

Uhlenhuth, Mulzer & Koch, Ueber die histopathologischen Veränderungen bei der experimentellen Kaninchensyphilis. Deutsche med. Wochenschr., **1912**.

Umfrage über die ätiologische Bedeutung der Spir. pallida und des Cytorrh. luis für die Syphilis. Med. Klin., **1905**, Nr. 52.

Vaccari, A., Le recenti scoperte sulla etiologia della sifilide: Cytorrhyctes luis (Siegel) e Spirochaete pallida (Schaudinn). Ann. di med. nav., Roma, **1905**.

de Vasconcellos, A., A violeta de dhalia e safranin como materias corantes de spiroch. Brazil med., **1905**.

Veillon, A., & Girard, J., Spirochaete pallida Schaudinn dans la roséole syphilitique. Compt. rend. soc. biol., T. 59, **1905**.

Versé, M., Die Spirochaete pallida in ihren Beziehungen zu den syphilitischen Gewebsveränderungen. Med. Klin., **1906**, Nr. 24—26.

Vockerodt, Demonstration. Münch. med. Wochenschr., **1905**.

Vogt, R., Demonstration. Wien. klin. Wochenschr., **1905**.

Volk, R., Spirochaete pallida bei Syphilis. Diskussion zum Vortrag Kraus über Spir. pallida. Wien. klin. Wochenschr., **1905**.

Volpino, Zur Färbung der Spir. pallida. Deutsche med. Wochenschr., **1907**.

Volpino & Fontana, Einige Voruntersuchungen über künstliche Kultivierung der Spir. pallida. Centralbl. f. Bakt., Bd. 42, **1906**.

Vorberg, Ueber Syphilisprophylaxe. Med. Klinik, **1907**.

[1] Vörner, Wechselndes Vorkommen der Luesspirochäte. Münch. med. Wochenschrift, **1907**.

[2] — Verdeckte Syphilisstellen. Ebenda, **1909**.

Vuillemin, P., Sur la dénomination de l'agent présumé de la syphilis. Compt. rend. acad. sc. Paris, T. 140, **1905**.

Wallich & Levaditi, Recherches sur la syphilis du placenta. Ann. de gynécol. et d'obstétrique, **1906**, III et Compt. rend. soc. biol., T. 60, **1906**.

Waelsch, Bemerkungen zu der Mitteilung von Professor L. Merk „Ueber den Cytorrhyctes luis Siegel". Wien. klin. Wochenschr., **1905**.

[1] WECHSELMANN, Spirochaete pallida bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., **1905**.
[2] — Experiment. Beitr. zur Kritik der Siegelschen Syphilisübertragungsversuche auf Tiere. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 6.
[3] — Postkonzeptionelle Syphilis und Wassermannsche Reaktion. Deutsche med. Wochenschr., **1909**.
[1] WECHSELMANN, W., & LOEWENTHAL, W., Zur Kenntnis der Spirochaete pallida. Med. Klin., **1905**.
[2] — — Untersuchungen über die Schaudinn-Hoffmannschen Spirochätenbefunde in syphilitischen Krankheitsprodukten. Ebenda.
MC. WEENEY, E. J., Spirochaetae in Syphilis. Brit. med. journ., **1905**.
WEICHSELBAUM, Ueber die Aetiologie der Syphilis. Wien. med. Wochenschr., **1906**.
WEITLANER, F., Noch einiges über Spirochaete pallida. Wien. klin.-therapeut. Wochenschr., **1905**.
WERTHER, Demonstration der Spirochaete pallida bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
WIDAL & RAVAUT, Soc. méd. hôp., Paris **1905**.
WIENS, Spirochätenuntersuch. an Chinesen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1906**.
WIMAN, Ein Fall von Keratitis bei einem jungen Kaninchen. Arch. f. Dermat., Bd. 93, **1908**.
[1] WINKLER, Spirochätenfärbung im Gewebe. Ref. Arch. f. Dermat. u. Syphilis, Bd. 82, **1906**.
[2] — Der gegenwärtige Stand der Cytorrhyctes-Frage. Wien. klin. Wochenschr., **1906**.
WOLFF, M., Eine Entgegnung auf d. Pallidakritik von Herrn Saling. Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.
[1] WOLTERS, M., Ueber die bei Syphilis gefundenen Spirochäten. Med. Klin., **1905**.
[2] — Ueber die Aetiologie der Syphilis. Med. Klinik, **1907**, Nr. 28.
WRIGHT & RICHARDSON, Treponemata in syphilit. aortitis. Five cases, one with aneurism. Publ. of the Mass. Gen. Hosp. Boston, **1910**.
ZABEL, Spir. pallida in Ausstrichen formalinfixierter Organe. Med. Klinik, **1907**.
[1] ZABOLOTNY, D., Spirochäten bei Syphilis (russ.). Wratsch, **1905**.
[2] — Sur la syphilis expériment. des babouins. Arch. scienc. biol., T. 11, **1904**.
[3] — Zur Frage der Syphilispathogenese. Verhandl. d. deutschen dermatol. Ges., **1907**.
ZABOLOTNY & MASLAKOWETZ, Beobachtungen über Beweglichkeit und Agglutination der Spir. pallida. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, **1907**.
ZIELER, Vererbung der Syphilis. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 11.
ZWEIG, Färbung der Spirochaete pallida in vivo nach Meirowsky. Med. Klinik, **1910**.

Erklärung der Tafeln.

Tafel I.

Fig. 1—3. Spir. pallida. Ausstrichpräparat, Giemsafärbung.
Fig. 1 u. 3. Nässelnde Papel. Vergr. 1000-fach.
Fig. 2. Plaque der Mundschleimhaut. Vergr. 1000-fach.
„ 4. Spirochäten aus Zahnbelag. Ausstrichpräparat, Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin. Vergr. 1000-fach.
„ 5. Desgl., Tuschepräparat. Vergr. 1000-fach.
„ 6. Spir. pallida. Kongenitale Lues, Leber, Schnittpräparat. Silberimprägnierung nach Levaditi. Vergr. 1000-fach.

Tafel II.

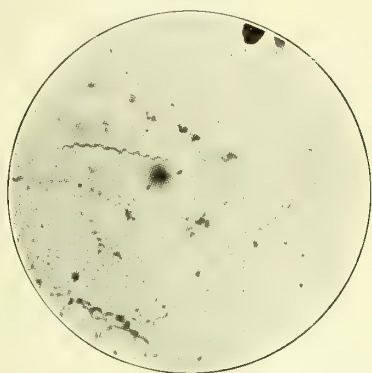
Fig. 7. Spir. pallida. Kongenitale Lues, Nebenniere, Schnittpräparat. Silberimprägnierung nach Levaditi. Vergr. 1000-fach.
„ 8. Spir. pallida. Kaninchen, Orchitis syphilitica nach Hodenimpfung mit Bertarelli-Virus. Ausstrichpräparat, Giemsafärbung. Vergr. 1000-fach.
„ 9 u. 10. Desgl., Tuschepräparat. Vergr. 1000-fach.
„ 11. Desgl., Schnittpräparat, Silberimprägnierung nach Levaditi. Vergr. ca. 750-fach.
„ 12. Spir. pallida. Kaninchen, Analpapel nach Impfung mit Kulturspirochäten (Stamm Tomasczewski). Ausstrichpräparat, Giemsafärbung. Vergr. 1000-fach.
„ 13—15. Spir. pallida. Spirochäten aus Mischkultur (Stamm Tomasczewski) in halbstarrem Pferdeserum (nach Schereschewsky). Giemsafärbung. Vergr. ca. 1000-fach.

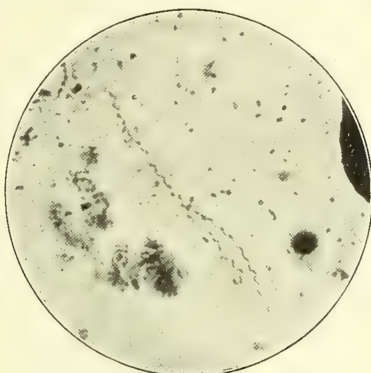
Tafel III.

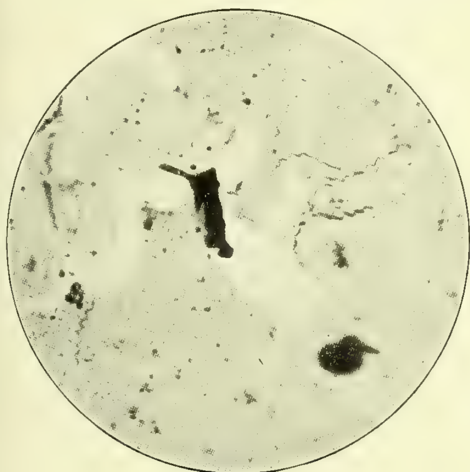
Fig. 16—18. Spir. pallida. Mischkultur (Stamm Tomasczewski) in halbstarrem Pferdeserum. Tuschepräparat. Vergr. ca. 1000-fach.
„ 19 u. 20. Desgl. Kultur in Serumbouillon, Giemsafärbung. Vergr. ca. 1000-fach.
„ 21—23. Spir. pallida. Spirochäten aus Reinkultur (Stamm Sowade). Kultur in halbstarrem Pferdeserum, Giemsafärbung. Vergr. ca. 1000-fach.

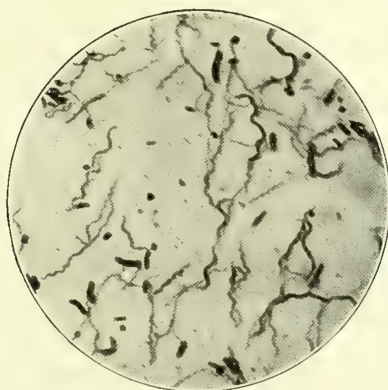
Tafel IV.

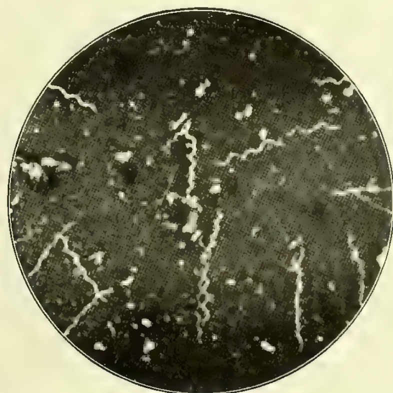
Fig. 1—3. Experimentelle Kaninchensyphilis. Nach Versuchen und Präparaten von Prof. Dr. E. Tomasczewski.
Fig. 1. Hodenimpfung mit Passagevirus Bertarelli. Beiderseits Orchitis und Primäraffekt.
Fig. 2. Lidpapel nach intracardialer Injektion von 10 ccm spirochätenhaltiger Hodenemulsion.
Fig. 3. Schwanztumor und Analpapel eines jungen Kaninchens nach intravenöser Injektion von 2 ccm spirochätenhaltiger Hodenemulsion.
„ 4. Spir. pallida. Mischkultur in Schereschewskyschem Pferdeserum (Stamm Tomasczewski), Ausstrichpräparat, Giemsafärbung. Vergr. 1000-fach.
„ 5. Spir. pallida. Kongenitale Syphilis, Leber, Schnittfärbung nach Levaditi. Vergr. ca. 800-fach.
„ 6. Spir. pallida. Kaninchen, Hodentumor nach Hodenimpfung, Schnittfärbung nach Levaditi. Perivaskuläre Ansammlung der Spirochäten. Vergr. ca. 800-fach.

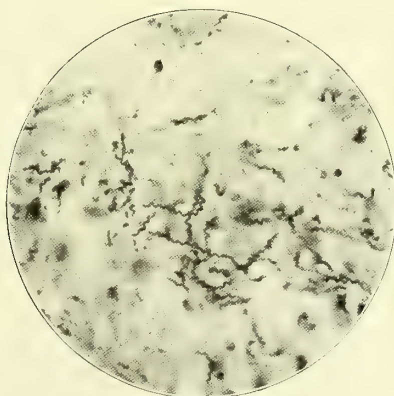

Fig. 1.


Fig. 2.


Fig. 3.


Fig. 4.


Fig. 5.


Fig. 6.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

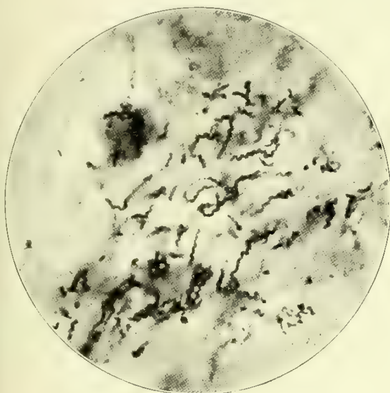


Fig. 7.

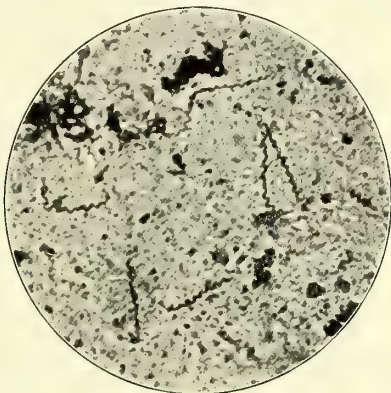


Fig. 8.

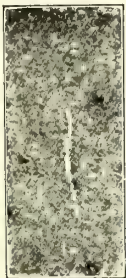


Fig. 9.

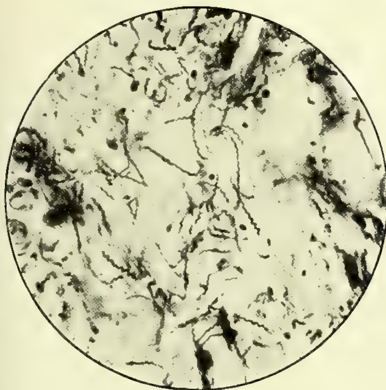


Fig. 11.

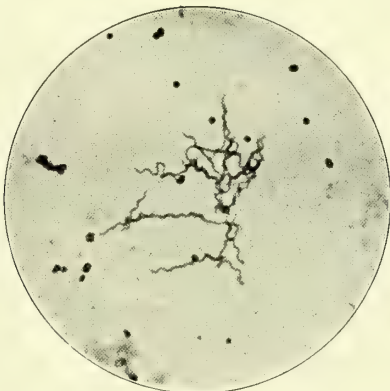


Fig. 13.



Fig. 10.

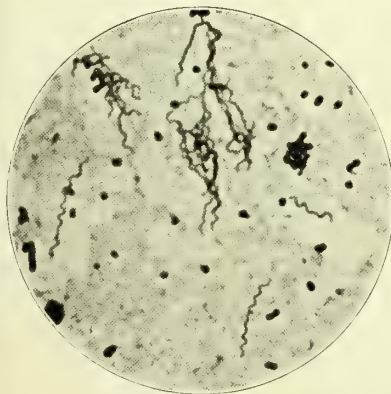


Fig. 14.

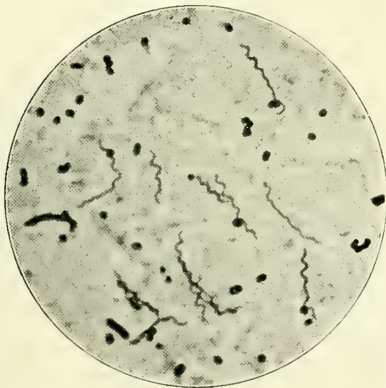


Fig. 15.

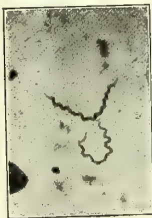


Fig. 12.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

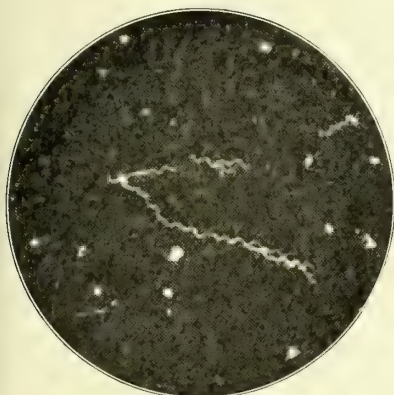


Fig. 16.

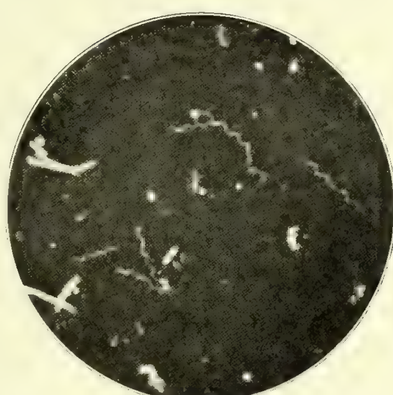


Fig. 17.



Fig. 19.

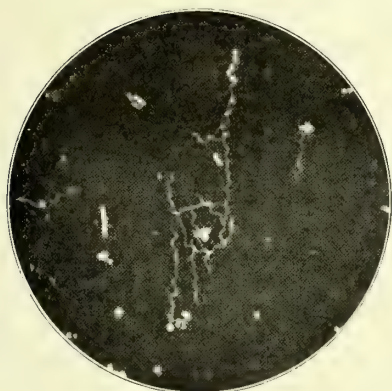


Fig. 18.

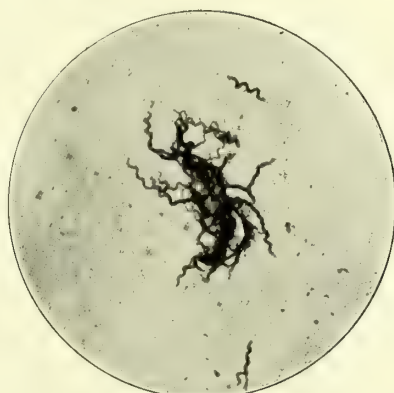


Fig. 20.

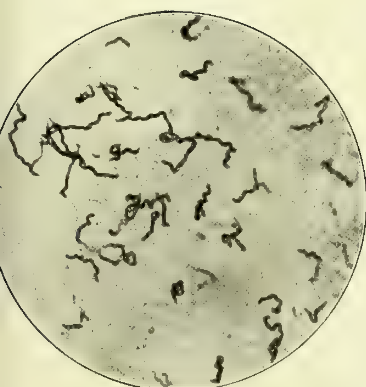


Fig. 21.

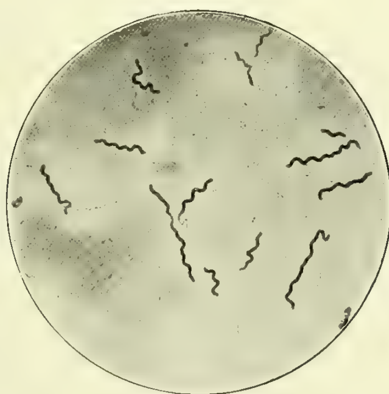


Fig. 22.

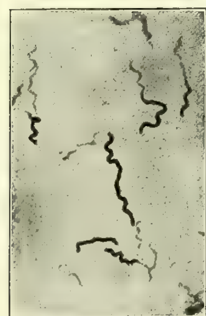


Fig. 23.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

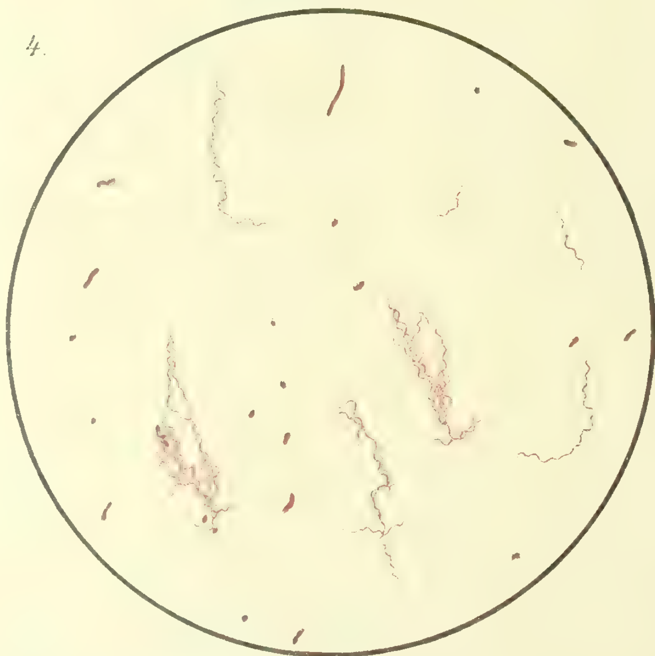
1.



2.



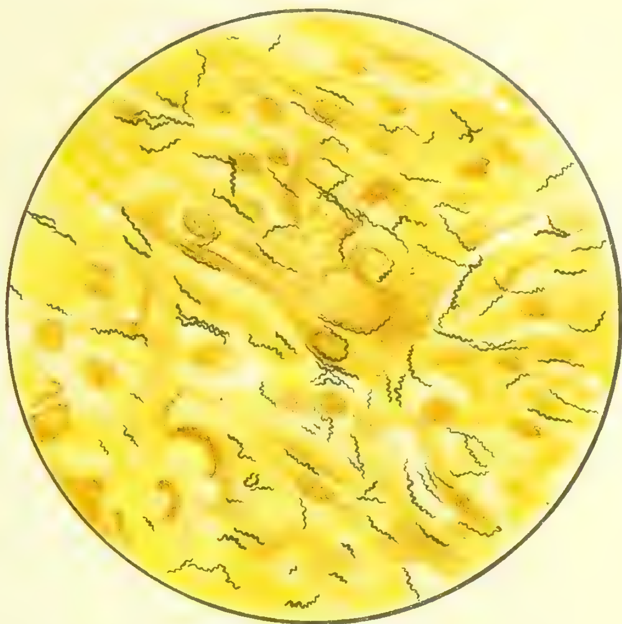
4.



M. Landsberg gem

Verlag von G

5.



6.



…er in Jena

Lith. Anst. v. A. Giltsch, Jena

XIV.

Geflügelspirochäte.

Von

Prof. Dr. **G. Sobernheim**,
Berlin.

Mit 4 Figuren im Text.

Die Geflügelspirochätose ist als Spontanerkrankung bisher so gut wie ausschließlich bei Gänsen und Hühnern beobachtet. Die erste Mitteilung stammt von Sacharoff, der im Jahre 1890 als den Erreger einer seuchenhaften Erkrankung der Gänse in gewissen Teilen des Kaukasus eine Spirochäte entdeckte. Die Krankheit charakterisiert sich als eine Septikämie, wobei die Spirochäten in außerordentlicher Zahl das Blut erfüllen. Um das Studium der Gänsespirochätose und ihres Erregers, der Spir. anserina, haben sich außer Sacharoff namentlich Gabritschewsky und Cantacuzène verdient gemacht; in späterer Zeit sind weitere Mitteilungen von Ducloux, sowie Dschunkowsky & Luhs erschienen, von denen der erstgenannte Autor das Vorkommen der Gänsespirochäte auch in Tunis konstatierte.

Die Aufmerksamkeit wurde erneut auf die Spirochätenerkrankrankungen des Geflügels gelenkt, als Marchoux & Salimbeni im Jahre 1903 eine Hühnerspirochätose beschrieben, der in Brasilien, insbesondere in der Gegend von Rio de Janeiro, zahlreiche Hühner zum Opfer fallen. Art und Verlauf der Infektion, die gleichfalls unter dem Bilde einer Septikämie auftritt, stimmen in weitgehendem Maße mit der Spirochätenseptikämie der Gänse überein. Durch Marchoux & Salimbeni, Levaditi, Borrel, Zettnow, v. Prowazek, Schellack, Galli-Valerio, Balfour u. v. a. sind wir über die Eigenschaften des Erregers, der als Spir. gallinarum, auch als Spir. Marchouxi bezeichnet wird, sowie über die Infektionsbedingungen und die Besonderheiten des Krankheitsverlaufes, sowohl bei natürlicher als bei experimenteller Infektion, gut unterrichtet. Die Uebertragung der Krankheit erfolgt unter natürlichen Verhältnissen nach den Feststellungen von Marchoux & Salimbeni durch eine Argasart, Argas miniatus, die in den verseuchten Gegenden regelmäßig in dem Holz der Hühnerställe anzutreffen ist.

Wie sich im weiteren Verlauf der Forschung ergeben hat, ist die Hühnerspirochätose indessen keineswegs auf Brasilien beschränkt, kommt vielmehr auch in anderen Ländern und Erdteilen, zum Teil in erheblicher Verbreitung vor. Vor allem ist man ihr in Afrika

vielfach begegnet. In Tunis (Galli-Valerio, Comte & Bouquet, Blaizot), auf der zu Tunis gehörigen Insel Djerba (Galli-Valerio), in Süd-Oran (Brumpt & Foley), ferner in Somaliland (Brumpt, Blaizot), im ägyptischen und französischen Sudan (Balfour, Bouet), in Rhodesia (Bevan), in Kamerun (Mohn) und in Senegal (Brumpt, Bouet) werden Hühner von der Spirochätose befallen. Ihr Vorkommen in Westindien (Martinique, wahrscheinlich auch Guadeloupe), sowie in Guayana ist durch Simond, Aubert & Noc beobachtet worden; in Victoria hat Gilruth, in Queensland Dodd ihr Auftreten konstatiert, in Indien (Reaney), speziell Beludschistan (Montgomery) ist sie gleichfalls verbreitet. Williamson beschreibt Hühnerepizootien durch Spirochäten in Cypern, und endlich hat man auch in Europa, und zwar in Rumänien (Mezincescu & Calinescu), sowie in Bulgarien (Gareitschnoff) das Vorkommen der Hühnerspirochätose festgestellt.

Die Berichte aus den verschiedenen Ländern stimmen in den wesentlichen Punkten insofern überein, als das Krankheitsbild meist das gleiche zu sein pflegt, wie es in der klassischen Beschreibung von Marchoux & Salimbeni für die brasilianische Hühnerseuche festgelegt ist. Die Krankheit verläuft überall in der Form einer Spirochätenseptikämie, deren Erreger sich morphologisch von der Spir. gallinarum nicht unterscheiden läßt, zeigt bald milderen, bald schwereren Charakter und wird unter natürlichen Verhältnissen stets durch eine Zeckenart, und zwar so gut wie ausnahmslos durch einen Vertreter der Gattung Argas, wie in Brasilien, übertragen. Freilich ist man dem A. miniatus, der nach Marchoux & Salimbeni dort allein in Betracht kommt, nur noch in Westindien (Simond, Aubert & Noc) begegnet, sonst aber wurden andere Argasarten als Ueberträger ermittelt. Am häufigsten, und in Afrika regelmäßig, scheint Argas persicus diese Rolle zu übernehmen, in Cypern wurde Argas reflexus durch Williamson, in Victoria Argas victoriensis n. sp., eine von den bekannten Arten unterschiedene Varietät, durch Gilruth als Ueberträger der Hühnerspirochäte erkannt. Nach den Feststellungen von Brumpt, sowie Fülleborn & Mayer ist auch mit der Infektionsvermittelung durch Ornithodorus moubata zu rechnen. In dieser Hinsicht bestehen also tatsächlich Differenzen. Da auch das experimentelle Studium der Hühnerspirochätose je nach der Ursprungsstelle des Virus gewisse Unterschiede der Infektions- und Immunitätserscheinungen zutage treten ließ, war man vor die Frage gestellt, inwieweit wir es hier mit einem einheitlichen Virus zu tun haben, ob also, mit anderen Worten, sämtliche Arten von Hühnerspirochäten mit der brasilianischen Spir. gallinarum identifiziert werden dürfen.

Die Ansichten gehen in diesem Punkt auseinander. Viele Autoren neigen dazu, einzelne Spirochätentypen von der echten Spir. gallinarum abzutrennen. So werden als eigenartige Hühnerspirochäten beschrieben: die Spir. granulosa penetrans des ägyptischen Sudan (Balfour), die Spir. Nicollei in Tunis (Comte & Bouquet) und die Spir. Neveuxi in Senegal (Brumpt). Demgegenüber vertreten andere Forscher, unter ihnen in erster Linie Galli-Valerio, den unitarischen Standpunkt, halten die beobachteten Abweichungen morphologischer und biologischer Art mehr für zufällige, inkonstante Er-

scheinungen und nehmen für die Hühnerspirochäte lediglich eine durch örtliche Verhältnisse bedingte Variabilität an. Wenn auch ein Beweis für die Richtigkeit der einen oder anderen Auffassung bisher nicht vorliegt, so wird man Galli-Valerio jedenfalls darin beistimmen müssen, daß die angeführten Unterschiede nicht durchgreifend sind und eine strenge Scheidung der einzelnen Typen von Hühnerspirochäten nicht gestatten. Es ist überdies wohl nicht sehr wahrscheinlich, daß in den einzelnen, zum Teil einander nahe benachbarten Ländern Afrikas verschiedene Spirochätenformen vorkommen sollten. So sind die von Balfour beschriebenen und als Ruheformen gedeuteten Zelleinschlüsse der Sudanspirochäte auch in anderen Ländern, wie Tunis (Galli-Valerio) und Algier (Hindle), und in gleicher oder ähnlicher Form auch bei der brasilianischen Spirochäte (Hindle, v. Prowazek) nachgewiesen worden; Dauer und Schwere des Verlaufs können durch Virulenzunterschiede erklärt werden (Marchoux), und ebenso ist das Auftreten von Rückfällen anscheinend der Sudanspirochäte (Balfour, Bouet) und der tunesischen (Comte & Bouquet, Blaizot) gemeinsam, so daß mindestens diese beiden Arten hiernach nicht zu trennen sind. Daß die Verschiedenartigkeit des Uebertrügers keinen Grund zur biologischen Scheidung der Hühnerspirochäten abgibt, geht daraus hervor, daß sich für eine und dieselbe Spirochätenart, nämlich die Spir. gallinarum Marchoux, außer durch den natürlichen Vermittler, Argas miniatus, auch durch A. persicus und Ornithodorus moubata eine Uebertragungsmöglichkeit experimentell hat erweisen lassen (Schellack, Brumpt, Fülleborn & Mayer). Das wichtigste Argument, das man mit scheinbarer Berechtigung für die Sonderstellung bestimmter Spirochätenarten geltend macht, betrifft das spezifische Verhalten der Immunität, indem z. B. zwischen der brasilianischen Spirochäte einerseits, der tunesischen und Senegal-Spirochäte andererseits keine wechselseitigen Immunitätsbeziehungen bestehen sollen (Comte & Bouquet, Brumpt). Abgesehen davon, daß andere Untersucher in dieser Hinsicht zu abweichenden Ergebnissen gelangten (Bouet), ist vor allen Dingen zu berücksichtigen, daß hier offenbar besondere Verhältnisse vorliegen, die eine diagnostische Verwertung des Immunitätszustandes nicht ohne weiteres gestatten. Wenigstens geht aus den experimentellen Feststellungen von Blaizot u. a. klar hervor, daß selbst gegenüber dem gleichen Spirochätenvirus die einzelnen Individuen, insbesondere erwachsene und junge Hühner sich unter Umständen ganz verschieden verhalten. Endlich sei darauf hingewiesen, daß die Spir. Neveuxi, Spir. Nicollei usw. sich bei der künstlichen Uebertragung auf andere Vogelarten nicht anders verhalten als die Spir. gallinarum.

Was hier über die verschiedenen Typen der Hühnerspirochäte gesagt wurde, gilt in gleicher Weise für die Beziehungen zwischen der Spir. gallinarum und Spir. anserina. Die Tatsache, daß für gewöhnlich ein Uebergreifen der Seuche von Hühnern auf Gänse oder umgekehrt bei dem natürlichen Verlauf nicht beobachtet wird, war ursprünglich ein Grund, für beide Erreger eine ganz spezifische Pathogenität anzunehmen und sie demgemäß auseinander zu halten. Das ist auch heute wohl noch berechtigt, zumal wechselseitige Immunitätsbeziehungen nicht systematisch geprüft zu sein scheinen, immerhin verdient hervorgehoben zu werden, daß sich experimentell das Virus der einen Tierart auf die andere mit Erfolg verimpfen läßt,

und daß auch gelegentlich eine Ansteckung auf natürlichem Wege vorkommt (BALFOUR).

Da sich die Arbeiten des letzten Jahrzehnts fast ausschließlich mit der Hühnerspirochätose befassen, sei die Besprechung dieses Typus vorangestellt.

I. Hühnerspirochäte.

a) Hühnerspirochätose in Brasilien.

(Spirochaeta gallinarum, MARCHOUX & SALIMBENI).

Die brasilianische Hühnerspirochäte zeigt im lebenden Zustand die charakteristischen Rotations-, Bohr- und ruckweisen Knick- und Beugebewegungen. Daneben scheinen, ähnlich wie dies KRZYSZTALOWICZ & SIEDLECKI für Spir. pallida angeben, auch eigenartige Kontraktionsbewegungen vorzukommen, derart, daß die Spiro-

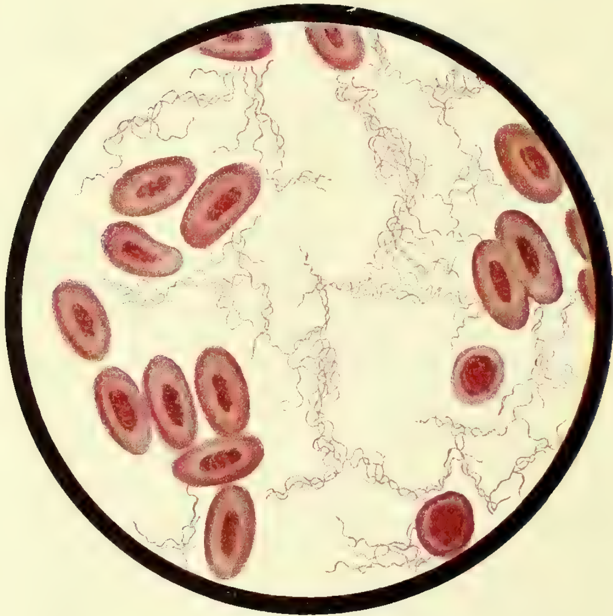


Fig. 1. Hühnerspirochäte (Spir. gallinarum). Hühnerblut, Ausstrichpräp., Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin. Vergr. etwa 1000-fach.

chäte sich zu einem fast windungslosen Faden ausstreckt, um kurz darauf zu einer Spirale mit engen Windungen wieder zusammenzuschnurren. Gegen die Krisis hat v. PROWAZEK außerdem Formen beobachtet, die er als Ruhestadien der Spirochäten beschreibt, und die dadurch charakterisiert sind, daß die Spirochäte sich gleichsam zu einer länglichen Docke aufwindet, aus der „abwechselnd bald dieses, bald jenes Ende zum Vorschein kommt, rasch das ganze Gebilde auseinander wickelt, um das Spiel am anderen Ende wieder zu beginnen“. Aehnliche Ruheformen konnte er in der Zecke nachweisen. Zahl und Weite der Windungen sind sehr wechselnd; neben langen

Individuen von neun bis zwölf Windungen sind kürzere, mitunter einfache S-förmige Spirochäten zu beobachten.

Die Färbung gelingt gut mit Giemsalösung und mit verdünntem Karbolfuchsin; auch Färbung nach Löffler ist anwendbar. Neben Chromatinkörnelungen beschreibt v. Prowazek eine am besten durch Quellung mit Aq. dest. und Löfflers Geißelfärbung darzustellende undulierende Membran, geißelartigen Periplastfortsatz, sowie Längsteilung, wogegen andere Forscher, wie Borrel, Laveran und Zettnow niemals etwas ähnliches beobachten konnten. Nach ihren Feststellungen kommen nur Querteilungen vor. Die Darstellung von

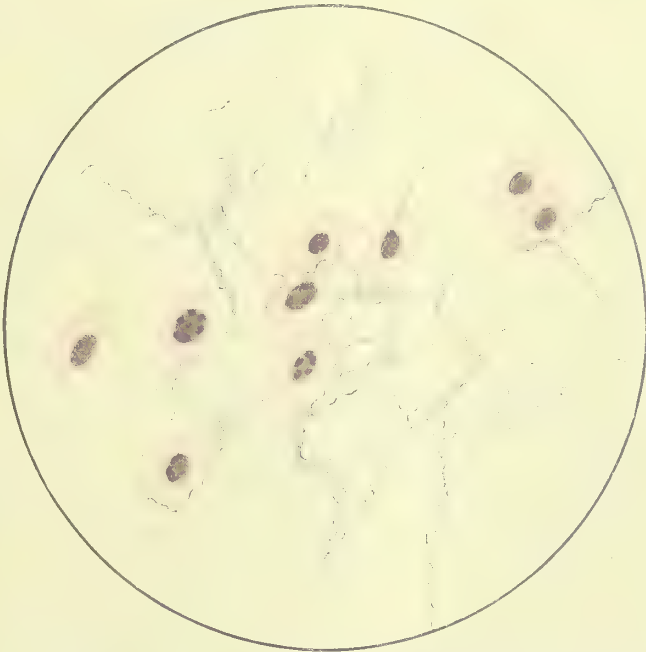


Fig. 2. Hühnerspirochäte. Hühnerblut, Ausstrichpräp., Giemsafärbung. Vergr. ca. 1000-fach.

„Geißeln" gelang Borrel in der Weise, daß er das Blut defibrinierte und zentrifugierte und hierauf die in der oberen Schicht befindlichen Spirochäten durch mehrfaches Waschen und Zentrifugieren von den anhaftenden Serumspuren nach Möglichkeit befreite. Durch Ausstreichen in dünner Schicht, Beizen mit Eisentannat und Färben mit Ziehlschem Karbolfuchsin wurden schöne Präparate erzielt. Lange, zahlreiche geißelartige Fortsätze am ganzen Körper, besonders an einem Pole, zeichnen die Spirochäten aus; der andere Pol trägt gewöhnlich keine Fortsätze. Bei Anhäufung der Rosetten hängen die Spirochäten mit den Geißelpolen zusammen. Zettnow hat diese Beobachtungen bestätigt und in der gleichen Weise, wie bei Recurrensspirochäten, auch bei Hühnerspirochäten „Geißeln" dargestellt (vgl. hierzu auch „Allgem. Teil".

Die Darstellung der Spirochäten im Schnittpräparat kann mittels der für die Pallida-Färbung empfohlenen Methoden der Silber-

imprägnierung erfolgen. Speziell für Hühner- und Recurrensspirochäten hat Gottberg noch andere Verfahren angegeben. Gottberg fixiert in Zenkerscher Flüssigkeit oder Formalin. Mittels Giemsafärbung (1 Tropfen Giemsalösung auf 1 ccm Aq. dest.) ließen sich durch 2—3-tägige Einwirkung bei Zimmertemperatur gute Präparate erzielen. Für eine beständigere Färbung empfiehlt Gottberg die Heidenhainsche Methode (Eisenalaun und Hämatoxylin). Die Vorschrift lautet: Einlegen der Schnitte auf 24 Stunden in 2,5-proz. Lösung von Eisenalaun, Abspülen in Aq. dest., Uebertragen in Wrightsches Hämatoxylin, 1—2 Tage, Abspülen in Aq. dest., Differenzieren in einer $^3/_4$—2-proz. Eisenalaunlösung, einige Minuten, am besten unter Kontrolle des Mikroskops; gründliche Wasserspülung. Auch andere Modifikationen der Eisenalaun-Hämatoxylinmethode sind brauchbar.

Außerhalb des Körpers gehen die Spirochäten verhältnismäßig rasch zugrunde. Bei Aufbewahrung spirochätenhaltigen Blutes im Reagenzglase ist die Lebensfähigkeit und Virulenz der Spirochäten in der Regel nach wenigen Tagen erloschen. Etwas besser gelingt die Konservierung bei Einschmelzen des defibrinierten und mit Kochsalz vermischten Blutes in Glasröhrchen. Spirochätenblut aus den ersten Tagen der Erkrankung ist länger haltbar als das Blut aus späteren Stadien. Mit defibriniertem und im Eisschrank aufbewahrtem Spirochätenblut vom 2. bis 3. Erkrankungstage lassen sich Hühner noch nach 6—8 Tagen infizieren (Hauer). Nach Ponselle beruht die Agglutination und Immobilisierung der Spirochäten, wie sie sich in vitro bei Aufbewahrung von Spirochätenblut bald zeigt, auf dem Verschwinden der Glukose („Glukolyse“). Durch Zusatz von Kochsalzlösung (9:1000) und Glukose soll ein Wiederaufleben zu erzielen sein. Glyzerinzusatz (40 Proz.) tötet die Spirochäten nach 12 Stunden ab (v. Prowazek); Alkohol-Aetherextrakt aus Pyocyanase (1:500) wirkt agglutinierend und tötend auf die Hühnerspirochäte (Ohkubo). Eine längere Lebensdauer und sogar Anreicherung der Hühnerspirochäten in vitro wollen Borrel & Burnet beobachtet haben, wenn sie das frisch entnommene spirochätenhaltige Blut infizierter Hühner unter Eiskühlung auffingen oder aber defibrinierten bzw. mit Nat. citr. versetzten. In dem Plasma oder Serum des so behandelten Blutes trat nach 1—2 Tagen eine deutliche wolkige Trübung auf, bedingt durch eine Vermehrung der Spirochäten. Verf. kann dies aus eigener Erfahrung bestätigen; eine weitere Vermehrung in zweiter Generation ist in dieser Weise aber nicht zu erzielen. Steffenhagen & Andrejew fanden, daß im Blutegel die Spirochäten 9 Tage lebensfähig und virulent bleiben. Levaditi vermochte, ähnlich wie Recurrensspirochäten, auch Hühnerspirochäten in Kollodiumsäckchen, die mit Zuckeragar oder besser mit Hühnerserum (erhitzt auf 72^0) gefüllt und in die Bauchhöhle von Kaninchen gebracht wurden, in vivo fortzuzüchten. Neun Passagen wurden von ihm in 41 Tagen erzielt. Die Spirochäten gelangten hierbei zu üppiger Entwickelung unter Bewahrung ihrer Form und Virulenz. In jüngster Zeit berichtet Noguchi, daß es ihm gelungen sei, nach einem für die Reinzüchtung der Recurrensspirochäten von ihm erfolgreich angewandten Verfahren auch Kulturen der Spir. gallinarum zu erhalten und einstweilen bis zur 8. Generation weiterzuzüchten. Als Ausgangsmaterial dient spirochätenhaltiges Blut, das mittels

steriler Pipette direkt dem Herzen des infizierten Tieres entnommen und sofort mit Natriumcitratlösung (Natr. citr. 1,5, Natr. chlor. 0,9, Aq. dest. 100) vermischt wird. Der Nährboden besteht aus steril gewonnener Ascitesflüssigkeit mit Zusatz eines Stückchens steriler Kaninchenniere; er wird so verwendet, daß in die Röhrchen zunächst ein Stück frisches Tiergewebe (Kaninchenniere), hierauf die Spirochätenemulsion (10 Tropfen), zuletzt die Ascitesflüssigkeit (15 ccm) gegeben wird. Die Röhrchen werden zum Teil mit Paraffinöl (ca. 3 ccm) überschichtet und bei 37° aufbewahrt. Nach einigen Tagen läßt sich unter Umständen Spirochätenwachstum feststellen. Zu beachten ist, daß nicht jede Ascitesprobe zur Spirochätenkultur geeignet ist. Für Weiterimpfungen sind Mengen von 0,5—1 ccm der Erstkultur zu übertragen.

Dold & Aoki konnten, wie sie in einer kurzen Notiz angeben, aus Hühnerspirochäten ein anaphylaktisches Gift abspalten.

Die Krankheitserscheinungen, die sich bei der natürlichen Infektion der Hühner zeigen, bestehen nach der Schilderung von Marchoux & Salimbeni vorwiegend in starkem Durchfall, verminderter Freßlust und Somnolenz. Die Tiere gehen gewöhnlich innerhalb weniger Tage zugrunde, wobei der Tod plötzlich in einem Krampfanfall erfolgt. Mitunter nimmt die Krankheit einen mehr chronischen Verlauf; dann stellen sich nach vorübergehendem Stillstand Lähmungserscheinungen in den Beinen und Flügeln ein, bis die Tiere nach 8—14 Tagen unter fortschreitender Abmagerung eingehen. Binnen kurzem können auf diese Weise ganze Hühnerställe selbst von mehr als 100 Hühnern aussterben. Uebergang in Heilung wurde in manchen Fällen beobachtet. Die Temperatur ist während der ersten Krankheitsperiode erhöht; bei Eintritt des Todes besteht Hypothermie. Im Blute der Tiere sind die Spirochäten in wechselnder Menge, je nach dem Krankheitszustande, nachweisbar. Der Sektionsbefund ist wesentlich durch starke Vergrößerung der Milz und Leber charakterisiert, die Leber zeigt mehr oder minder ausgesprochene fettige Degeneration.

Als Ueberträger der Krankheit kommt in Brasilien ausschließlich Argas miniatus in Betracht. Die Spirochäten erscheinen im Blute der durch Zecken infizierten Hühner nach 4—6 Tagen. Marchoux & Salimbeni fanden, daß Argaszecken, die einem kranken Huhn angesetzt worden waren, noch 5 Monate später durch ihren Biß gesunde Hühner zu infizieren vermochten. In dem Magen von Zecken, die infiziertes Blut gesogen haben, gehen die Spirochäten, wie Borrel & Marchoux feststellten, größtenteils sehr bald zugrunde, doch bleiben einige gut erhaltene und bewegliche Exemplare selbst nach 2—3 Tagen sichtbar. Werden die Zecken bei 35° gehalten, so kommt es nunmehr am 4. bis 5. Tage zu einer Vermehrung und Verbreitung der Spirochäten durch den ganzen Körper; man findet sie in reicher Zahl in der Gewebsflüssigkeit, namentlich auch in den Ausführungsgängen der Speicheldrüsen. Die Zecken bleiben dabei lange Zeit am Leben. Hält man die Zecken bei niedriger Temperatur (15—20°), so ist eine Vermehrung der vom Magen aufgenommenen Spirochäten nicht zu beobachten; die Zecken vermögen auch in diesem Falle gesunde Hühner nicht zu infizieren, erlangen diese Eigenschaft aber, sobald man sie auf 35° erwärmt. Selbst nach 3 Monaten konnten infizierte Argaszecken, die bei 15—18° niemals Hühner infiziert

hatten, durch Aufbewahrung bei 35 ⁰ infektionstüchtig gemacht werden. Bei trockener Luft und im Dunkeln sind die Zecken leicht 1 Jahr und länger auf Holzstückchen zu konservieren. Nach Schellack beträgt die Dauer der Infektiosität infizierter Zecken bis zu 7 Monaten, dann aber geht nicht nur die Infektiosität, sondern auch die Infizierbarkeit der Zecken eigentümlicherweise verloren; läßt man nämlich derartige Individuen, die nicht mehr infektiös sind, von neuem an infizierten Hühnern saugen, so vermögen sie trotzdem bei gesunden Hühnern keine Infektion mehr hervorzurufen. Marchoux & Couvy beschreiben äußerst feine, mikroskopisch eben noch erkennbare Spirochätenformen in der Coelomflüssigkeit infizierter Argaszecken. Diese Spirochäten können, wenn die Zecken an gesunden Tieren saugen, sich wieder zu normalen Formen umwandeln. Zecken, die das Stadium der feinen Spirochäten beherbergen, erzeugen durch ihren Biß weder Infektion noch Immunität. Nach v. Prowazek spielt Argas miniatus nicht einfach die Rolle eines passiven Ueberträgers, sondern stellt den eigentlichen Zwischenwirt dar. Die ersten Spirochäten treten im unverletzten Lacunom der Zecke nach seinen Beobachtungen am 3. Tage nach der Infektion auf, wo man sie in der trüben leukocytenhaltigen Leibeshöhlenflüssigkeit findet, und zwar zunächst den Leukocyten anliegend, zum Teil auch im Innern der Leukocytenzellen. Weiterhin lassen sich dann Vermehrungszustände der Spirochäten erkennen, darunter Formen, die v. Prowazek als „multiples Längsteilungsstadium" auffaßt, sowie eingerollte Spirochätenformen. In der Speicheldrüse wurden die Spirochäten nicht vor 14 Tagen angetroffen; in den Eiern wurden sie stets vermißt. Aus diesen Verhältnissen schließt v. Prowazek auf eine Entwickelung, die im Lacunom der Zecke stattfindet. Hindle nimmt gleichfalls einen Entwicklungszyklus an und ist bei seinen Untersuchungen, die sich auf die brasilianische Spir. gallinarum und die Algierspirochäte erstreckten, zu folgenden Anschauungen gelangt. Im Blute des infizierten Huhns zerfallen die Spirochäten in ähnlicher Weise, wie es Balfour bei der Sudanspirochäte beschrieben hat, zum Teil in kokkenartige Körper. Dieser Vorgang, der zur Zeit der Krisis eintritt, ist von degenerativen Veränderungen wohl zu unterscheiden und läßt sich noch deutlicher im Körper der Zecke beobachten. Wird spirochätenhaltiges Blut von der Zecke (Argas persicus) aufgenommen, so dringen einige Spirochäten durch die Darmwand in die Coelomflüssigkeit und von hier aus weiter in die Zellen verschiedener Organe, insbesondere der Speicheldrüsen. Hier findet der Zerfall der Spirochäten zu den kokkenähnlichen Gebilden statt; auch im Lumen des Darms und der Malpighischen Kanäle werden diese Formen gebildet. Während die Speicheldrüsen die intracellulär gelagerten „coccoid bodies" oft nur kurze Zeit beherbergen, bleiben sie im Darm und den Malpighischen Kanälen längere Zeit anwesend und können so mit den Ausscheidungen der Zecke in die Wunde, die durch den Zeckenbiß gesetzt wird, eindringen. Hindle nimmt weiter an, daß die durch das Sekret der Speicheldrüsen oder der Malpighischen Kanäle auf ein neues Huhn übertragenen kokkenartigen Formen sich hier wieder zu Spirochäten entwickeln, obwohl dieser Vorgang im Körper des Huhns von ihm nicht beobachtet werden konnte. Wohl aber ließ sich bei der Zecke der Uebergang des kokkenähnlichen Stadiums in die Spirochätenform und auch in fusiforme Bacillen wieder-

holt deutlich verfolgen. Bemerkenswert ist, daß auch in den Eiern infizierter Argaszecken gewöhnlich große Mengen dieser Kokkenkörperchen, intracellulär gelagert, angetroffen wurden, daß ihre Umwandlung zu Spirochäten konstatiert werden konnte und daß sich demgemäß die aus den Eiern infizierter Zecken stammenden Larven und Nymphen als infektiös für Hühner erwiesen. Diese letztere Beobachtung steht im Widerspruch mit den Angaben der meisten Autoren (v. PROWAZEK, SCHELLACK u. a.), und nur BALFOUR hat ähnliches mitgeteilt. Durch zahlreiche Experimente konnten namentlich FICKER & ROSENBLAT den Nachweis führen, daß die junge Brut infizierter Argaszecken niemals die Krankheit weiter zu übertragen vermag, selbst dann nicht, wenn die Zecken sich unmittelbar vor dem Eierlegen infizieren. Auch mit den höheren Entwickelungsformen, Nymphen und erwachsenen Nachkommen infizierter Zecken lassen sich gesunde Hühner nicht infizieren. Demgemäß gelingt es nach FICKER & ROSENBLAT in keinem Falle, in Ausstrichpräparaten von Eiern (vgl. v. PROWAZEK) oder in Präparaten von Larven und jungen Zecken mikroskopisch Spirochäten aufzufinden.

Daß nicht nur durch den natürlichen Ueberträger der Spir. gallinarum, Argas miniatus, sondern auch durch andere Zeckenarten die Infektion vermittelt werden kann, lehren außer den bereits erwähnten Experimenten HINDLES Versuche von SCHELLACK, sowie FÜLLEBORN & MAYER. So berichtet SCHELLACK über positive Ergebnisse mit Argas reflexus und Argas persicus in einigen Fällen; Zecken (Argas reflexus), die an infizierten Hühnern gesogen hatten, ververmochten selbst noch nach 64 Tagen gesunde Tiere zu infizieren, wobei die Spirochäten erst relativ spät, nach 8—16 Tagen, im Blut dieser Tiere auftraten. Die Brut infizierter Exemplare von A. reflexus und persicus zeigte sich nicht infektiös. Nach SCHELLACK kommt A. reflexus in einigen Teilen Deutschlands häufiger vor und ist unter dem Vulgärnamen „Lederwanze“ bekannt (vgl. auch SCHNEE). Eine Uebertragung der Hühnerspirochäten durch Ornithodorus moubata ist SCHELLACK nicht gelungen, wohl aber hatten FÜLLEBORN & MAYER Erfolg, und zwar fanden sie, daß Zecken, die 2mal vorher an infizierten Vögeln gesogen hatten, noch nach 103 Tagen infektiös waren. Auch nach BRUMPT kann Ornithodorus moubata die Spir. gallinarum übertragen. Andere Parasiten der Hühner, wie Liotheum pallidum, Dermanyssus avium u. a., scheinen nach SCHELLACK als Ueberträger nicht in Betracht zu kommen. Eine Infektion gesunder Hühner, die man mit infizierten zusammensetzt, kann auch unter Ausschluß von Zecken erfolgen, wobei möglicherweise der Kot der kranken Tiere die Ansteckung vermittelt (MARCHOUX & SALIMBENI, SCHELLACK).

Die Krankheit läßt sich durch Verimpfung spirochätenhaltigen Blutes bei Hühnern künstlich hervorrufen; die Infektion gelingt durch subkutane, intramuskuläre oder intraperitoneale Einspritzung, auch Verfütterung spirochätenhaltigen Materials führt zum Ziele. Durch Bestreichen der unverletzten Haut (Brusthaut und Kamm) mit infektiösem Blut erzielte SCHELLACK in einzelnen Fällen positive Impfergebnisse, wobei aber doch kleine Defekte der Haut als Eintrittspforte zu dienen scheinen. Junge Hühner und Kücken erweisen sich als besonders empfänglich. Durch fortgesetzte Passagen soll nach MARCHOUX eine Abschwächung des Virus eintreten; auch

Dodd (Queensland) bestätigt dies. Der durch Hühner-(Kücken-)Passage bewirkte Abschwächungsgrad läßt sich im Körper der Argaszecke für Wochen und Monate konstant erhalten (Marchoux).

Injiziert man einem Huhn 1—2 ccm Spirochätenblut, so treten die ersten Parasiten nach etwa 2 Tagen im Blute auf, um am 4. bis 5. Tage den Höhepunkt ihrer Vermehrung zu erreichen und nach durchschnittlich 8—9 Tagen wieder kritisch aus dem Blute zu verschwinden. Nach Uhlenhuth & Gross können schon 24 Stunden nach der Infektion Spirochäten im Blut erscheinen; jedenfalls ist bei der Blutimpfung die Inkubationszeit kürzer als bei der Zeckeninfektion. Die Tiere können genesen, wie überhaupt die Krankheitserscheinungen, im Gegensatz zur Spontaninfektion, verhältnismäßig geringfügige zu sein pflegen. Nicht selten gehen die infizierten Tiere auch unter fortschreitender Kachexie erst nach 10—14 Tagen zugrunde, nachdem das Blut längst spirochätenfrei geworden. Die Spirochäten sind anfänglich nur in spärlichen und isolierten Exemplaren

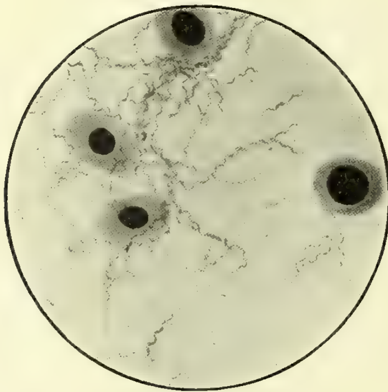


Fig. 3.

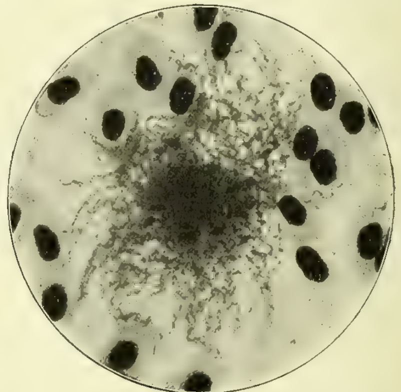


Fig. 4.

Fig. 3. Hühnerspirochäte. Blut eines Huhns am 2. Tage nach der Infektion. Spirochäten isoliert oder in kleineren Verbänden. Vergr. ca. 1000-fach.

Fig. 4. Hühnerspirochäte. Blut eines Huhns am 6. Tage nach der Infektion. Rosettenartige Agglomeration. Vergr. ca. 1000-fach.

im Blut anzutreffen, nehmen schnell an Zahl zu und treten in späteren Stadien gewöhnlich in größeren, oft zopfartig verflochtenen Verbänden und rosettenartigen Haufen auf. Unter Umständen ist ihre Zahl eine ganz außerordentliche, so daß das Blut durch Spirochätenmassen geradezu überschwemmt erscheint. Auch solche Tiere kommen vielfach noch mit dem Leben davon. Daß es sich bei der eigentümlichen Haufenbildung, die an ähnliche Bilder bei Trypanosomen erinnert, nicht um eine echte Agglutination handelt, ergibt sich aus Beobachtungen von Levaditi, Neufeld & v. Prowazek, Manteufel u. a., wonach die agglomerierten Spirochäten wieder auseinandergehen können; Erwärmen auf 38° löst die Agglomeration nach 4—35 Minuten auf (Levaditi). Um die Zeit der Krisis ist gleichzeitig mit dem Verschwinden der Spirochäten eine starke Leukocytose nachweisbar. Die Spirochäten liegen stets frei zwischen den Blutkörperchen. Im Reagenzglasversuch, bei Zusatz von stark ver-

dünntem, inaktiviertem Serum zu gewaschenem und zentrifugiertem Spirochätenmaterial konnte v. Prowazek eine Einwanderung der Spirochäten in die roten Blutkörperchen beobachten.

Der Untergang der Spirochäten erfolgt wahrscheinlich teils unter dem Einfluß antibakterieller Serumwirkung, teils auf dem Wege der Phagocytose. Bei Tieren, die der Infektion erliegen, sind in der Regel Spirochäten im Blute nicht mehr nachzuweisen. An Schnittpräparaten haben Levaditi & Manouélian unter Anwendung der Pyridinmethode (vgl. Kapitel Syphilisspirochäte) das Verhalten der Spirochäten während der einzelnen Stadien der Infektion genauer verfolgt. Hierbei zeigte sich, daß die Spirochäten schon frühzeitig in den verschiedensten Organen in mehr oder minder reicher Menge anzutreffen sind, und zwar nicht nur in Milz und Leber, die in der Regel pathologische Veränderungen aufweisen, sondern auch in Nieren, Lungen, Knochenmark, Nebennieren, Ovarien und Testikeln. Sie sind frei im Lumen der Blutgefäße vorhanden und finden sich lediglich in Milz und Leber innerhalb des eigentlichen Parenchyms. Die Spirochäten erscheinen mitunter in kleineren, agglutinierten Verbänden, doch ist eine so starke Haufen- und Rosettenbildung, wie man sie in dem gleichen Stadium bei Ausstrichpräparaten vom Blute der lebenden Tiere beobachtet, niemals wahrzunehmen. Diese hochgradige Agglomeration wird von Levaditi & Manouélian dementsprechend für eine erst außerhalb des Körpers sich einstellende Erscheinung gehalten. Schon zu einem Zeitpunkte, in dem das zirkulierende Blut meist noch keine Parasiten enthält (z. B. Beginn des zweiten Tages), kann man sich an Schnittpräparaten der getöteten Tiere überzeugen, daß die Gefäße der Leber und namentlich des Knochenmarkes und des Ovariums erhebliche Mengen von Spirochäten einschließen. Sogar das Leberparenchym kann alsdann schon Spirochäten enthalten. Die Vermehrung der Spirochäten dürfte somit nicht allein im strömenden Blute, sondern vor allen Dingen auch innerhalb der verschiedenen Organe, namentlich der drei zuletztgenannten, erfolgen. Gegen das Ende der Infektion läßt sich nach Levaditi in Leber und Milz starke Phagocytose beobachten, worauf von ihm im wesentlichen das Verschwinden der Spirochäten zurückgeführt wird. Ebenso stellte v. Prowazek in Schnitten von Milz und Knochenmark infizierter Hühner am 6.—7. Tage phagocytäre Vorgänge fest. In zwei Fällen konnten Levaditi & Manouélian auch in den Ovula (2—3 mm Durchmesser) bei infizierten Hühnern Spirochäten in ziemlich großer Zahl nachweisen.

Wie zuerst Borrel festgestellt hat, gelingt es durch die Infektion von Hühnereiern bei den Embryonen eine Spirochätenseptikämie hervorzurufen, selbst wenn die Infektion der Eier schon zu Beginn der Bebrütung erfolgt. Von Levaditi sind diese Beobachtungen bestätigt und zugleich durch Untersuchungen über die Frage der hereditären Uebertragung ergänzt worden. Nur befruchtete Eier lassen nach Impfung mit spirochätenhaltigem Blut, das man in der Menge von einigen Tropfen mittels feiner Kapillare durch die vorsichtig perforierte Schale einbringt, die Spirochäte zur weiteren Entwickelung gelangen, aber auch nur dann mit einiger Sicherheit, wenn die Eier sich schon am 3. oder 4. Tage der Bebrütung befinden. In unbefruchteten Eiern gehen die Spirochäten rasch zugrunde. Die Spirochäten dringen in die Blutgefäße ein und siedeln sich haupt-

sächlich in der Leber der Embryonen an, die dann nach 6—8 Tagen im Ei absterben. Die Leber zeigt entzündliche und degenerative Veränderungen, die übrigen Organe sind wenig verändert. Ein Versuch, bei dem die Eier einer von der Spirochäteninfektion geheilten Henne mit virulentem Blut geimpft wurden, ergab, daß die Embryonen spirochätenfrei und lebensfähig blieben; ebenso gingen aus den ungeimpften Eiern dieser Henne gesunde Embryonen hervor. Levaditi folgert hieraus, daß nicht die Infektion, wohl aber eine Immunität erblich übertragen werden kann.

Hühner erwerben nach Ueberstehen der Infektion Immunität. Demgemäß sind bei der natürlichen oder künstlichen Infektion niemals Rückfälle zu beobachten. Eine Immunisierung läßt sich auch herbeiführen, wenn man Spirochätenblut, das 5—10 Minuten auf 55° erhitzt oder 2—4 Tage lang bei Zimmertemperatur konserviert wird, zur Vorbehandlung benutzt. Das Serum immunisierter Tiere wirkt immunisierend und vermag Hühnerspirochäten zu agglutinieren und zu immobilisieren (Marchoux & Salimbeni, Neufeld & v. Prowazek). Nach Levaditi tritt auch im Körper der wenig empfänglichen Kaninchen nach Injektion von Spirochätenblut Antikörperbildung ein. Als Bildungsstätte dieser Stoffe konnten von ihm Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen nachgewiesen werden. Ein Uebergang der Antikörper („Immobilisine“) in die Blutbahn erfolgt indessen erst zu einer Zeit, in der die Spirochäten bereits wieder verschwunden sind, so daß deren Untergang von Levaditi & Lange wesentlich auf Phagocytose zurückgeführt wird. Neufeld & v. Prowazek halten die Bedeutung der Phagocytose für das Zugrundegehen der Spirochäten und für die Immunität gegen die Hühnerspirochätose nicht für erwiesen, nehmen vielmehr an, daß den parasitiziden Eigenschaften des Serums bei diesen Vorgängen die Hauptaufgabe zufällt. Wo überhaupt phagocytäre Wirkungen nachweisbar sind, besteht nach ihren Beobachtungen zwischen immunen und normalen, ebenso zwischen getöteten und an Spirochätose gestorbenen — also nicht immunen — Hühnern kein Unterschied.

Die Krankheit ist auch auf andere Tierarten übertragbar, und zwar auf Gänse, Enten, Perlhühner, Turteltauben und Sperlinge. Tauben konnten Marchoux & Salimbeni zwar nicht durch direkte Infektion, wohl aber durch infizierte Zecken krank machen. Nach Levaditi sind Kapuzinertauben, Lerchen, der Domino und der Reisvogel gleichfalls empfänglich. Als besonders geeignet zur Fortzüchtung des Virus fand Fülleborn Kanarienvögel; in zahlreichen Passagen (242) blieb die Virulenz, entgegen der von Marchoux bei Hühnern gemachten Beobachtung, ungeschwächt erhalten, auch für Hühner und Gänse. Affen scheinen nach Marchoux & Salimbeni immun zu sein. Kaninchen und Meerschweinchen verhalten sich bei gewöhnlicher Art der Impfung refraktär, doch zeigte Levaditi, daß es möglich ist, bei Kaninchen durch intraperitoneale Injektion sehr großer Mengen spirochätenreichen Blutes (10—20 ccm) eine allgemeine Septikämie hervorzurufen. Die Spirochäten erscheinen 12—14 Stunden nach der Impfung im Blute, wo sie etwa 48 Stunden nachweisbar bleiben. Eine weitere Uebertragung auf Kaninchen gelingt nur bei ganz jungen, noch saugenden Tieren (Levaditi & Lange). Bei Mäusen, die mit Spirochätenblut intravenös oder intraperitoneal infiziert werden, können Spirochäten

im Blut auftreten, jedoch bleiben sie nicht über 72 Stunden nachweisbar; auch lassen sich höchstens 2—3 Passagen erzielen (Deutz).

b) Hühnerspirochätose im Sudan.

(Spir. granulosa penetrans).

Bei der Spirochätose, die unter den Hühnern des Sudan in ähnlicher Weise wie in Brasilien auftritt, wurden von Balfour eigentümliche Zelleinschlüsse in dem Protoplasma der roten Blutkörperchen entdeckt. Diese Einschlüsse, die an Piroplasmen erinnern, stellen, wie Balfour in Uebereinstimmung mit Sambon annimmt, endoglobuläre Entwickelungsformen der Spirochäten dar. Sie zeigen im frischen Präparat Eigenbewegung, bewegen sich bisweilen im Kreise um den Kern der Blutkörperchen, haben wahrscheinlich ein Netzwerk, besitzen eine Größe von 1—5 μ und lassen sich nach Giemsa färben. Die Befunde Balfours konnten durch Bouet bestätigt werden. Gewöhnlich werden die Einschlüsse im chronischen Stadium der Krankheit beobachtet, sobald die freien Spirochäten aus dem Blut verschwunden sind und die Hühner die Krisis überstehen. Das Blut der Tiere, die alsdann auch noch eingehen können, ist zu dieser Zeit nicht mehr infektiös, weshalb Balfour das endoglobuläre Stadium der Spirochäten als Ruhestadium betrachtet.

Der Krankheitsverlauf unterscheidet sich von dem der brasilianischen Seuche wesentlich durch das Auftreten von Rückfällen (Bouet). Auch Kücken bekommen nach experimenteller Infektion mit Spirochätenblut Rückfälle, wobei zunächst Spirochäten, später endoglobuläre Elemente und schließlich beide Formen nebeneinander im Blute der infizierten Tiere auftreten (Balfour). Bemerkenswert ist, daß auch neue, auf dem Markt gekaufte Kücken die charakteristischen Zelleinschlüsse aufweisen können, was Balfour auf eine hereditäre Infektion zurückzuführen sucht.

Ueberträger der Spirochätose ist Argas persicus. Bei den erwachsenen Zecken, ebenso aber auch bei Larven und Nymphen, die von spirochätenhaltigem Blut gesogen haben, finden sich Chromatingranula, ähnlich den von Leishman bei Ornithodorus beschriebenen Formen, in verschiedenen Organen. Ovarien, Speicheldrüsen usw. sind der Sitz dieser Gebilde. Werden Kücken mit einer Emulsion von Larven, die derartige Granula zeigen, infiziert, so erkranken sie an Spirochätenseptikämie und lassen vorher oder nachher ein Stadium der intracellulären Körperchen erkennen. Balfour vermutet, daß auch Mallophagen, gen. Menopon, als Ueberträger des Virus fungieren können.

Von anderen Tierarten können Gänse befallen werden, wie Beobachtungen in Khartum lehrten; auch hier treten neben freien Spirochätenformen endoglobuläre Stadien im Blute auf. Bei Perlhühnern am Weißen Nil ist gleichfalls Spirochätose festgestellt worden (Wenyon). Tauben verhalten sich refraktär.

Ein Ueberstehen der Krankheit hinterläßt Immunität; alle Hühner mit Einschlußformen sind gegen Spirochäteninfektion immun. Die Immunität äußert sich nach Bouet nicht nur gegenüber der Sudanspirochäte, sondern in gleicher Weise gegenüber der brasilianischen Spir. gallinarum und der Hühnerspirochäte vom Senegal (Spir. Neveuxi).

c) Hühnerspirochätose in Tunis
(Spir. Nicollei).

Das Vorkommen der Hühnerspirochätose in Tunis wurde zuerst durch Galli-Valerio konstatiert. Sie wird durch Argas persicus übertragen, steht aber sonst der brasilianischen Form zum mindesten außerordentlich nahe. Auch das Virus des benachbarten Südoran scheint sich nach Brumpt & Foley von der Spir. gallinarum nicht zu unterscheiden.

Nach experimenteller Infektion durch Zecken beträgt das Inkubationsstadium 5—6 Tage, nach Blutverimpfung $1^1/_2$—2 Tage (Comte & Bouquet). Von Galli-Valerio wurden die Balfourschen intracellulären Körperchen nachgewiesen, von Blaizot wurden sie vermißt. Nach Blanc enthalten infizierte Argaszecken Balfoursche Granula; Zeckenmaterial, das derartige Granula aufweist, ist für Hühner infektiös, Nymphen infizierter Zecken vermögen nicht zu infizieren. Während Brumpt & Foley bei ihren Versuchen eine ausgesprochene Immunität, und zwar wechselseitig mit dem brasilianischen Virus feststellten, lauten die Angaben von Comte & Bouquet, sowie Blaizot widersprechend; Blaizot beobachtete Rückfälle, Comte & Bouquet fanden, daß die geheilten Hühner weder gegen das gleiche noch gegen das brasilianische Virus geschützt waren, und daß das brasilianische Virus zwar gegen die brasilianische, nicht aber gegen die tunesische Spirochäte Immunität verlieh. Durch intracerebrale Injektion von virulentem Blut läßt sich nach Blaizot bei Hühnern öfters eine mehr protrahierte Infektion mit fortschreitender Kachexie erzielen. Passage bei erwachsenen Hühnern setzt, ähnlich wie Marchoux dies für Spir. gallinarum angegeben hat, die Virulenz herab, während bei jungen Tieren (Kücken) die Virulenz durch Passagen erhöht wird.

Eine Uebertragung der Infektion auf Gans, Ente, Taube und Reisvogel ist nach Brumpt & Foley möglich; Galli-Valerio sah bei Kaltblütern (Triton cristatus und Rana esculenta), die mit Spirochätenblut in den Dorsalsack geimpft und bei 32° gehalten wurden, nur Degenerationsformen auftreten. Wie Comte & Bouquet berichten, vermögen Argaszecken aus Gänseställen, in denen Spirochätose herrscht, Hühner und Enten zu infizieren.

d) Hühnerspirochätose in Senegal
(Spir. Neveuxi).

Das Senegalvirus, das durch Argas persicus übertragen wird, gleicht in allen wesentlichen Eigenschaften der Spir. gallinarum, nur daß nach den Beobachtungen von Brumpt keine wechselseitige Immunität besteht. Hierdurch soll sich die Senegalspirochäte zugleich von der tunesischen unterscheiden und als eine eigene Art charakterisieren. Auch von der Spirochäte des Somalilandes (vgl. weiter unten), die offenbar mit Spir. gallinarum identisch ist, läßt sich die Spir. Neveuxi nach Brumpt durch das immunisatorische Verhalten trennen. Demgegenüber ist Bouet zu gerade entgegengesetzten Resultaten gelangt. Nicht nur, daß Hühner, die von der Sudanspirochätose geheilt sind, sich ihm, wie bereits erwähnt, auch gegen das

brasilianische und das Senegalvirus immun erwiesen, wurde auch nach Ueberstehen der Senegalinfektion Immunität gegenüber der echten Spir. gallinarum konstatiert. Sudan-, Senegal- und brasilianische Spirochäte wären hiernach also — im Gegensatz zu den Angaben von Brumpt — zu identifizieren.

Eine Verimpfung der Spir. Neveuxi gelingt auf Huhn, Ente, Gans und Reisvogel. Die Krankheit verläuft gewöhnlich gutartig; bisweilen sind Lähmungserscheinungen wahrzunehmen (Brumpt).

e) Hühnerspirochätose in anderen Ländern.

Die Form der Hühnerspirochätose und ihres Erregers, wie man sie sonst noch in verschiedenen Gegenden beobachtet hat, scheint sich von dem brasilianischen Typus nicht zu unterscheiden. Wenigstens wird von den hierbei beteiligten Forschern eine Trennung nicht versucht, in einigen Fällen die Identität direkt betont. Das letztere gilt insbesondere für das Virus des Somalilandes, bei dessen Studium sich noch weitere bemerkenswerte Resultate ergeben haben.

Das Somali-Virus, übertragen durch Argas persicus, zeichnet sich nach Brumpt durch hohe Virulenz für Hühner aus und kann auch mit Erfolg auf Gans, Reisvogel und Sperling verimpft werden. Es besteht wechselseitige Immunität mit dem brasilianischen Virus. Durch Passage bei jungen Hühnern (Kücken) wird, wie Blaizot fand, die Virulenz deutlich erhöht, indem zugleich die anfänglich vorhandene Inkubationszeit von mehr als 10 Tagen in späteren Generationen auf 7 und 3 Tage abgekürzt wird und die kritischen Erscheinungen der Spirochätenagglomeration, Hyperleukocytose usw. nicht mehr auftreten; die Spirochäten bleiben bei einem vorgeschrittenen Passagevirus bis zuletzt isoliert und gut beweglich. Auch die Argasinfektion bewirkt bei Kücken eine außerordentlich schwere, meist tödliche Erkrankung, wobei der Tod gewöhnlich schon bei dem ersten Auftreten der Spirochäten, mitunter selbst schon vorher erfolgt. Das Passagevirus von Kücken ist für erwachsene Hühner abgeschwächt und vermag diese nicht immer gegen eine spätere Infektion mit virulentem Spirochätenblut erwachsener Hühner zu schützen. Wohl aber immunisieren die Spirochäten der erwachsenen Hühner diese gegen die Kückenspirochäten vollkommen. Jedenfalls verhalten sich nach Blaizot junge und erwachsene Individuen der gleichen Art hier unter Umständen wie Angehörige fremder Tierarten.

II. Gänsespirochäte (Spir. anserina).

Die Spirochäteninfektion der Gänse verläuft ganz nach Art der Hühnerspirochätose. Die Tiere zeigen bei der Spontanerkrankung Freßunlust, Apathie, Durchfälle, auch Schmerzhaftigkeit der Fußgelenke und erliegen nach etwa einer Woche oder auch später der Infektion. Die Mortalität beträgt bis zu 80 Proz. (Sacharoff). Im ersten Stadium der Erkrankung besteht Temperaturerhöhung (42 bis 43°); dann sinkt die Temperatur, um hierauf gewöhnlich von neuem anzusteigen (Gabritschewsky). Die Zahl der Spirochäten ist, wie bei Hühnern, meist eine außerordentlich große, wobei im späteren Verlauf Knäuelbildung eintritt; der Tod erfolgt in der Regel, nachdem die Spirochäten bereits aus dem Blut verschwunden sind. Im

letzteren Falle findet man die Spirochäten höchstens noch im Knochenmark (Gabritschewsky), auch in der Pericardialflüssigkeit (Cantacuzène). Bei der Sektion tritt fettige Degeneration des Herzens und der Leber in den Vordergrund, die Milz ist vergrößert und von weicher Konsistenz.

Bei Verimpfung spirochätenhaltigen Blutes auf gesunde Gänse wird die Inkubationszeit verschieden angegeben. Nach Sacharoff beträgt sie 4—5, nach Gabritschewsky $1^1/_2$—3 Tage; wie Cantacuzène feststellte, besteht ein Unterschied zwischen der kleinen russischen Rasse und der großen französischen, indem bei der französischen Gänserasse die Spirochäten durchschnittlich einen Tag später im Blute erscheinen. Nach den Beobachtungen von Dschunkowsky & Luhs wird durch Gänsepassage die Virulenz der Spirochäten erhöht, die Krankheitsdauer von durchschnittlich 8 Tagen auf 5 abgekürzt. Junge Gänse scheinen besonders empfänglich zu sein und sterben häufiger schon zu einer Zeit, wenn das Blut noch Spirochäten enthält (Cantacuzène). Rückfälle werden bei der Gänsespirochätose nicht beobachtet.

Von anderen Tierarten sind für Spir. anserina empfänglich: Enten, Hühner, ganz besonders junge Hühner und Kücken, Kanarienvögel, Truthühner, Krähen; Sperlinge werden von Sacharoff als refraktär, von Dschunkowsky & Luhs als infizierbar bezeichnet. Tauben scheinen immun zu sein, und auch bei Affen, Fröschen, Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, Pferd, Maulesel erzielte Gabritschewsky keinen Erfolg.

Ein Ueberträger oder Zwischenwirt ist bei der Gänsespirochätose des Kaukasus nicht gefunden worden; in Tunis wird Argas persicus erwähnt (Comte & Bouquet).

Literatur.

[1] Balfour, A peculiar blood condition, probably parasitic, in Sudanese fowls. Journ. of trop. med., Vol. 10, **1907**.

[2] — A spirillosis and a haematozoal disease of domestic fowls in the Anglo-Egyptian Soudan. Brit. med. journ., **1907**.

[3] — Spirochaetosis of Sudanese fowls. 3. Report of the Wellcome res. labor. etc. Khartum. London, Baillière, Tyndell & Cax, **1908**.

[4] — Further observations on fowl spirochaetosis. Journ. of trop. med. and hyg., Vol. 12, **1909**.

[5] — Journ. of trop. med., **1911**.

[6] — The Life-cycle of Spirochaeta gallinarum. Parasitology, Vol. 5, **1912**.

Bevan, Spirochaetosis of fowls in Southern Rhodesia. Journ. of. comp. pathol., **1908**.

[1] Blaizot, Etude sur la spirochétose des poules produite par Sp. gallinarum (virus somali). La maladie chez les poussins etc. Compt. rend. soc. biol., T. 67, p. 421 u. 447, **1909**; T. 68, **1910**.

[2] — Nouvelles recherches sur la spirochétose des poules. Arch. Inst. Pasteur de Tunis, **1910**.

[3] — Note sur la récurrence dans la spirochétose des poules en Tunisie (virus de Degache). Arch. Inst. Pasteur de Tunis, **1910**.

Blanc, Les spirochètes, leur évolution chez les Ixodidae. Thèse Paris **1911**.

Borrel, Cils et division transversale chez le Spirille de la poule. (Avec remarques de Laveran). Compt. rend. soc. biol., T. 60, **1906**.

Borrel & Burnet, Développement initial „in vitro“ du spirille de la poule. Ibid.

Borrel & Marchoux, Argas et spirilles. Ibid., T. 58, **1905**.

Bouet, Spirillose des poules au Soudan français. Bull. soc. path. exot., T. 2, **1909**.

[1]Brumpt, Transmission du Spir. Duttoni et du Spir. gallinarum par l'Ornithodorus moubata. Bull. soc. path. exot., 1908.
[2]— Sur une nouvelle spirochétose des poules du Sénégal produite par Spirochaeta Neveuxi n. sp. Bull. soc. path. exot., T. 2, 1909.
[3]— Existence d'une spirochétose des poules à Spir. gallinarum dans le pays Somali. Compt. rend. soc. biol., T. 67, 1909.
[4]— Précis de parasitologie. Paris 1910.
Brumpt & Foley, Existence d'une spirochétose des poules à Spir. gallinarum R. Bl. dans le Sud-Oranais etc. Compt. rend. soc. biol., T. 65, 1908.
Cantacuzène, Recherches sur la spirillose des oies. Ann. Pasteur, 1899.
Comte & Bouquet, Recherches expériment. sur la spirillose des poules en Tunisie. Arch. Inst. Pasteur de Tunis, T. 4, 1908.
Deutz, Ueber Versuche zur Uebertragung von Hühnerspirochäten auf Mäuse. Hyg. Rundschau, 1912.
Dodd, Spirochaetosis in fowls in Queensland. Journ. of comp. pathol. and ther., Vol. 23, 1910.
Dold & Aoki, Ueber die Bildung von Anaphylatoxin usw. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 13, 1912.
Dschunkowsky & Luhs, Untersuchungen über die Gänsespirillose. 9. internat. tierärztl. Kongreß, Haag 1909.
Ducloux, Sur la spirillose des oies. Bull. soc. centr. de méd. vét., 1903.
Ficker & Rosenblat, Argas miniatus und Hühnerspirillose. Hyg. Rundschau, 1907.
Fülleborn, Ueber die Virulenz von Hühnerspirochäten nach Vogelpassagen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, 1909.
Fülleborn & Mayer, Ueber die Möglichkeit der Uebertragung pathogener Spirochäten durch verschiedene Zeckenarten. Ebenda, Bd. 12, 1908.
Gabritschewsky, Beitr. zur Pathologie und Serotherapie der Spirochäteninfektionen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898 und Arch. Russ. de path., T. 5, 1898.
[1]Galli-Valerio, Spirochétiase des poules déterminée à Lausanne avec Argas persicus Fischer de Tunisie. Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, 1908.
[2]— Recherches sur la spirochétiase des poules de Tunisie et sur son agent de transmission: Argas persicus Fischer. Ebenda, Bd. 50, 1909 und Bd. 61, 1912.
Gareitschnoff, Ein Fall von Hühnerspirillose in Bulgarien. Vet. Sbirka, 1907.
Gilruth, Note on the existence of Spirochaetosis affecting fowls in Victoria. Proc. Royal soc. Victoria, Vol. 23, 1910.
Gottberg, Methode zur Darstellung von Spirochäten usw. Arch. f. Hyg., Bd. 65, 1908.
Hauer, Untersuchungen über die Wirkung d. Mittels 606 auf die Hühnerspirillose. Centralbl. f. Bakt., Bd. 62, 1912.
[1]Hindle, On the Life-cycle of Spirochaeta gallinarum. Parasitology, Vol. 4, 1912.
[2]— Note on the . . . communication by Dr. A. Balfour. Ibid., Vol. 5, 1912.
[3]— The inheritance of spirochaetal infection in argas persicus. Proc. Cambridge philos. soc., Vol. 16, 1912.
[1]Levaditi, Contribution à l'étude de la spirillose des poules. Ann. Pasteur, 1904.
[2]— Les anticorps contre les spir. de la septic. des poules. Ibid.
[3]— Culture du Spir. gallinar. Compt. rend. soc. biol., T. 60, 1906.
[4]— La spirillose des embryons de poulet etc. Ann. Pasteur, 1906.
Levaditi & Lange, F., La spirillose du lapin. Mécanisme de la crise. Compt. rend. soc. biol., T. 58, 1905.
Levaditi & Manouélian, Nouv. rech. sur la spirillose des poules Ann. Pasteur, 1906.
Levaditi & Rosenbaum, Actions des substances hémolytiques sur les protozoaires, les spirochètes et les vibrions. Ann. Pasteur, 1908.
Manteufel, Untersuchungen über spezifische Agglomeration und Komplementbindung bei Trypanosomen und Spirochäten. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, 1908.
Marchoux, Instabilité de la virulence des spirilles et sa fixation par l'hôte invertébré. Compt. rend. soc. biol., T. 63, 1907.
Marchoux & Couvy, Argas et spirilles. Bull. soc. path. exot., T. 5, 1912
Marchoux & Salimbeni, La spirillose des poules. Ann. Pasteur, 1903.
Mezincescu & Calinescu, Spirillose des poules et Argas persicus en Roumanie. Bull. soc. path. exot., T. 2, 1909.

Mohn, Ueber Befund von Spirochätenerkrankungen der Hühner in Kamerun. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, **1909**.
Montgomery, On a spirochaete occuring in the blood of chickens in Northern India. Journ. of trop. vet. sc., **1908**.
Neufeld & v. Prowazek, Ueber die Immunitätserscheinungen bei der Spirochätenseptikämie der Hühner usw. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, **1907**.
Noguchi, Reinzüchtung der Spirochäten d. europäischen, d. amerikanischen und d. afrikan. Rückfallfiebers. Münch. med. Wochenschr., **1912**.
Ohkubo, Action trypanocide et spirillicide de la pyocyanase. Compt. rend. soc. biol., T. 68, **1910**.
Ponselle, Contribution à la physiol. du Spir. gallinarum. Assimilation du glucose. Compt. rend. soc. biol., T. 69, **1910**.
[1] v. Prowazek, Morpholog. und entwickelungsgeschichtliche Untersuchungen über Hühnerspirochäten. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 23, **1906**.
[2] — Zur Entwickelung von „Spirochaete gallinarum". Mem. do instit. Oswaldo Cruz, Vol. 1, Rio de Janeiro **1909**.
Reaney, Brit. med. journ., **1907**.
Sacharoff, Spirochaeta anserina et la septicémie des oies. Ann. de l'inst. Pasteur, **1891**.
Sambon, Journ. of trop. med., **1907**.
[1] Schellack, Uebertragungsversuche der Spir. gallinarum durch Argas reflexus Fabr. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.
[2] — Versuche zur Uebertragung von Spirochaeta gallinarum und Spir. Obermeieri. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, **1909**.
[3] — Ueber die „perkutane" Infektion mit Spirochäten usw. Ebendaselbst, Bd. 40, **1912**.
Schnee, Ueber das Vorkommen von Argas in Deutschland. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 12, **1908**.
Simond, Aubert & Noc, Sur l'existence de la spirillose des poules à la Martinique. Compt. rend. soc. biol., T. 66, **1909**.
Steffenhagen & Andrejew, Untersuchungen über die Haltbarkeit von Mikroorganismen und Immunkörpern in Blutegeln. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 36, **1911**.
Uhlenhuth & Gross, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf die Spirillose der Hühner. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 27, **1908**.
Williamson, Spirochaetosis of cypriote fowls. Journ. of trop. med., **1908**.
Zettnow, Geißeln bei Hühner- und Recurrensspirochäten. Deutsche med. Wochenschr., **1906**.

XV.

Treponema pertenue. (Frambösieerreger.)

Von

Prof. Dr. **P. Mühlens**
in Hamburg.

Mit 3 Figuren im Text.

Abgeschlossen Dezember 1911.

A. Definition, Klinik und Uebertragung.

Die Frambösie (Benennung im Jahre 1759 von Sauvages eingeführt, framboise = Himbeere) ist eine in vielen Tropenländern endemisch verbreitete Infektionskrankheit, deren Hauptcharakteristikum himbeerähnliche Erhebungen auf der Körperhaut sind.

Der klinische Verlauf ist in der Regel kurz folgender: An der Infektionsstelle entsteht nach einer Inkubation von meist 2 bis 3 Wochen der Primäraffekt; einige Wochen oder länger nachher folgt eine Allgemeineruption der himbeerartigen Effloreszenzen: anfangs stecknadelkopfgroße Papeln, die ziemlich schnell wachsen und schließlich mit benachbarten konfluieren können, so daß bis apfelgroße Tumoren entstehen oder handtellerbreite oder noch größere Flächen mit konfluierenden Effloreszenzen bedeckt sind. Die Papeln sind zunächst von einer gelblichen wachsartigen Borke überzogen. Nach deren Ablösung, also nach Entfernung der Epidermis, liegen die glänzend roten Papillarkörper mit typischer verrukös zerklüf-



Fig. 1. Typische Frambösiepapeln im Gesicht und auf der Brust. Halberstädter phot.

teter Fläche frei zutage (Himbeer-Aussehen). Wenn auch an allen Stellen der Körperhaut Papeln auftreten können, so sind doch einige bevorzugt, insbesondere die Uebergänge von Haut in Schleimhaut, z. B. im Gesicht (Nase, Mund, Augen), ferner Nacken, Brusthaut,



Fig. 2. Framboesia tropica bei Mutter und Kind. Nach Hengeler. Uebertragung von Kind auf Mutter.

Gelenkbeugen, After, Genitalgegend usw. An sich reibenden Flächen entstehen durch den Druck (z. B. an Oberschenkeln, in Achselhöhlen, am Anus) Gebilde, die den Condylomata lata bei Lues entsprechen. Weitere regelmäßige Erscheinungen sind: chronische indolente Drüsen-

schwellungen, ähnlich wie bei Lues. Nach Heilung der Effloreszenzen, meist ohne Narbenbildung, treten häufig Nachschübe auf, darunter auch, allerdings seltener, Schleimhautaffektionen. Solche wurden früher von manchen Autoren in Abrede gestellt. Auch Tertiärerscheinungen sind beschrieben, so gewisse ulzero-serpiginöse Prozesse; und es scheint auch ein Teil der unter dem Namen „Gangosa" geführten Krankheitsformen zur Frambösie zu gehören. (Einige klinische Charakteristika siehe auch noch S. 862.)

Die **Uebertragung** erfolgt in der Regel durch Kontakt, und zwar extragenital. Das Virus scheint sehr leicht zu haften (z. B. Uebertragung bei spielenden Kindern). PAULET (1848) und CHARLOUIS (1881) hatten Frambösie beim Menschen direkt überimpft.

Nicht selten ist die Uebertragung bei der Schutzpockenimpfung beobachtet (CASTELLANI), und häufig werden auch stillende Frauen von ihren Säuglingen infiziert (s. Abb. 2); Primäreffekte dann an der Mamma. Natürlich kann auch eventuell der umgekehrte Modus stattfinden.

Eine erbliche Uebertragung scheint nicht vorzukommen.

Manche Tropenärzte (CASTELLANI, VON DEM BORNE, ROBERTSON) halten eine direkte Uebertragung durch Fliegen oder stechende Insekten für möglich. Einmal soll eine künstliche direkte Fliegenübertragung auf einen Affen gelungen sein (CASTELLANI & CHALMERS). — MODDER glaubt an eine Uebertragung durch Zecken, auf Ceylon durch Argas- und Ixodesarten.

Die gebräuchlichsten anderen **Bezeichnungen** für die Frambösie sind: Yaws in den meisten englischen Kolonien, Pian in französischen Boubas in verschiedenen südamerikanischen Staaten (Brasilien), Puru im Malayischen Archipel, Parangi auf Ceylon, Coco auf den Fiji-Inseln, Tona auf Samoa, Bouton d'Amboine auf den Molukken u. a. m.) CASTELLANI (1908) konnte Material von Parangi, Puru, Coco, Pian, Boubas sowie Frambösie von der Ostafrikaküste miteinander vergleichen. Morphologie des Erregers, Immunitätsverhältnisse und Resultate der Tierimpfungen bewiesen die Identität.

Die **Histologie** der Frambösie wurde schon vor der Entdeckung des Erregers namentlich von CHARLOUIS (1881) und HENGGELER (1904) eingehend bearbeitet. Entsprechend dem histologischen Befunde schlug CHARLOUIS die treffende Bezeichnung „Polypapilloma tropicum" vor.

B. Aetiologie.

I. Geschichtliches.

Bald nach SCHAUDINNS Entdeckung des Syphiliserregers berichtete A. CASTELLANI im Juni 1905 über fast identische Parasitenbefunde bei der Framboesia tropica auf Ceylon. Unabhängig von CASTELLANI erhob auch WELLMAN (publ. Dez. 1905) in Westafrika dieselben Befunde. Weitere Bestätigungen erfolgten dann durch VON DEM BORNE aus Holländisch-Indien, CORNELISSEN von Sumatra, M. MAYER an Material aus Ceylon und D.-Ostafrika, v. PROWAZEK, — auch bei geimpften Affen, — aus Batavia (NEISSERS Syphilisexpedition), SCHÜFFNER auf Sumatra, ASHBURN & CRAIG auf den Philippinen,

ferner auch aus unseren, namentlich den ostafrikanischen Schutzgebieten usw.

Castellani nannte den Mikroorganismus zuerst Spirochaeta pallidula s. pertenuis. Später (1908) nahm er den von Schaudinn für die Pallida eingeführten Gattungsnamen an und gebrauchte die Bezeichnung „Treponema pertenue".

II. Vorkommen des Treponema pertenue (Castellani 1905).

Die Treponemen sind in den typischen Frambösiepapeln beim Menschen und bei experimentell infizierten Tieren so gut wie regelmäßig nachzuweisen. Castellani, Schüffner u. a. fanden sie bei jungen geschlossenen Effloreszenzen in 90—100 Proz. der Fälle. Auch in Drüsen und Milz (Castellani zu 50 Proz.) sind Treponemabefunde erhoben. Castellani konnte mit durch Punktion gewonnenem Milzblut eines frambösiekranken Affen infizieren. Im peripheren Blut, in Cerebrospinalflüssigkeit und Urin wurden keine Parasiten gefunden. Auch sah Castellani keine Treponemen in den der Lues III ähnlichen Späterscheinungen. — Halberstädter teilte mit, daß er die Treponemen bei allen mit positivem Erfolg geimpften Affen, nicht nur in den Primär- und Sekundärläsionen, sondern auch „besonders reichlich" in den lokalen serpiginösen Rezidiven an der Impfstelle fand.

Weniger regelmäßig und minder zahlreich sind die Treponemen in den offenen Produkten, bei denen die Epidermis fehlt und der Papillarkörper freiliegt; nicht selten sieht man dann überhaupt keine.

Dagegen finden sich gerade in den offenen Geschwüren häufig neben Bakterien **andere Spirochätentypen.** Castellani beschrieb außer dem Refringenstyp noch als besondere Formen: 1. Spirochaeta obtusa: dünn und zart, Enden abgestumpft, mit an Größe und Zahl wechselnden Windungen; 2. Spirochaeta acuminata, ebenfalls sehr fein, aber spitz zulaufend. — Ob es sich hierbei wirklich um besondere Typen handelt, die eine neue Bezeichnung verdienen, oder vielleicht nur um atypische Treponemaexemplare, möge vorläufig dahingestellt bleiben.

Entgegen den Befunden in offenen Effloreszenzen ist das Treponema pertenue in den geschlossenen sowie in Drüsen und Milz der alleinige Mikroorganismenbefund. Außer dieser Tatsache sprechen noch die folgenden Momente für die **Spezifität** des Castellanischen Parasiten: Nachweis in den experimentell bei Affen und Kaninchen erzeugten Produkten, auch in Organen und Passagen; ferner das Fehlen in anderen tropischen Hauteffloreszenzen; weiterhin die spezifische Reaktion auf organische Arsenpräparate, insbesondere auf Salvarsan (s. später).

III. Material und Untersuchungsmethoden.

Ebenso wie bei der Pallidauntersuchung hängt der Erfolg von der richtigen Materialentnahme und der zweckmäßigen Verarbeitung des Stoffes sowie der Beobachtung mit besten Mikroskopen ab. Die Frambösietreponemen sind meist noch schwieriger als die Pallida zu finden, da sie häufig weniger zahlreich vorkommen. Schüffner gab an, daß, während er bei der ersten Durchsuchung 81 Proz. posi-

tive Resultate hatte, die Prozentzahl bei wiederholter Untersuchung auf 98 Proz. stieg. Nach Schüffner schwankt die Parasitenzahl in den Ausstrichen, und nicht selten versage auch die Färbung.

Zur Lebenduntersuchung und für Ausstrichpräparate nimmt man am besten wie bei Lues möglichst klares blutfreies Reizserum, das man aus geschlossenen Papeln nach leichter oberflächlicher Epithelabkratzung erhält. — Fixierung und Färbemethoden im allgemeinen wie bei Trep. pallidum (siehe Sobernheims Abhandlung sowie Friedberger & Reiter, Bd. I, S. 370ff). Nach Schüffner erhält man besonders intensive Färbebilder bei Formalin- oder Osmiumfixierung (nach Weidenreich). — Castellani hatte besonders die Giemsasche (Bd. I, S. 370) und die Leishmansche Färbemethode empfohlen, für letztere folgende Modifikation:

1. Einwirkenlassen der fertigen Leishmanfarbe 5 Minuten lang auf die lufttrockenen, nicht fixierten Präparate.
2. Mischen der Farbe auf dem Präparat mit gleichem oder doppeltem Volumen destillierten Wassers; Einwirkungsdauer $^1/_2$ bis mehrere Stunden.
3. Spülen mit dest. Wasser. Einige Tropfen $^1/_2$—1 Minute auf dem Präparate lassen.
4. Trocknen usw.

IV. Morphologie und Biologie.

1. Lebenduntersuchung.

Am besten eignet sich für die Lebendbeobachtung die Dunkelfeldbeleuchtung (s. Bd. I, S. 305ff).

Da an den lebenden Treponemen keine wesentlichen Unterschiede gegenüber der Pallida festzustellen sind, so ist hier eine Wiederholung der Schilderung nicht notwendig (s. Sobernheim).

2. Untersuchung im gefärbten Ausstrich.

Die Treponemen zeigen nach Giemsa oder Leishman gefärbt denselben zarten, hellrötlichen Farbenton wie das Treponema pallidum. Manche Untersucher gaben an, daß ihnen eine morphologische Unterscheidung unmöglich war, andere Beobachter beschrieben geringe Unterschiede. Castellani teilte folgende Charakteristika mit:

Länge: zwischen einigen und 17—20 μ oder mehr schwankend.

Windungen: ziemlich zahlreich, 6—20 oder selten mehr; meist regel-

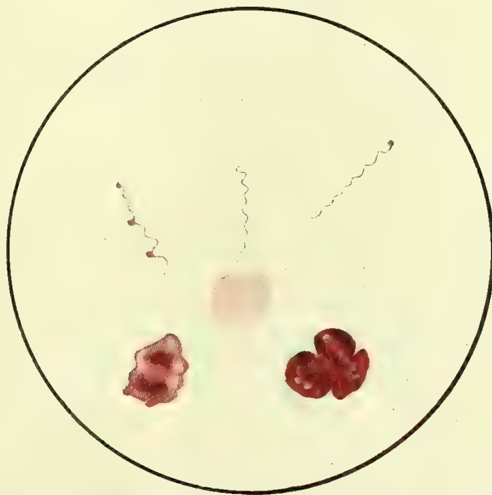


Fig. 3. Treponema pertenue aus Frambösiepapel. Giemsafärbung. Vergr. ca. 1000 : 1.

mäßig, von geringer Ausdehnung; zuweilen ein Teil ohne Windungen ausgezogen.

Chromatin: in einzelnen Exemplaren dann und wann kleine Körnchen.

Enden: „meist spitzig", mitunter auch beide abgestumpft oder eines spitz und das andere stumpf (vielleicht durch Manipulationen bei Färbung etc. bedingt). Bei manchen Exemplaren war ein Ende rundlich, birnförmig oder ösenartig umgebogen (auch von von dem Borne und anderen beschrieben).

In gut, besonders in den nach Löfflers Geißelmethode gefärbten Präparaten sieht man mitunter die auch bei der Pallida vorkommenden geißelartigen Anhänge an den Enden (von dem Borne u. a.). — Blanchard hat angeblich eine undulierende Membran gesehen.

Das Treponema ist unmeßbar dünn, nach Mayer noch feiner und schwerer färbbar als die Pallida; andere fanden sie dicker. v. Prowazek gab auf Grund eingehender vergleichender Untersuchungen folgende **Unterschiede** gegenüber dem Lueserreger an:

1. Frambösiespirochäte etwas dicker, namentlich in dünnem, mit Aqu. dest. reichlich verdünntem, nach Löffler gefärbtem Präparat deutlich erkennbar.

2. Windungen nicht so starr und regelmäßig; oft wechseln tiefe und flache Windungen (auch von anderen angegeben). Spirochätenfaden im ganzen weniger elastisch und formbeständig.

3. Enden meist stumpf, oft hakenförmig oder ösenartig umgebogen. — Geißelartige Anhänge nicht so regelmäßig wie bei Luesspirochäte. Nur manchmal ist an dem einen Ende eine Endgeißel darstellbar.

4. Längsteilungen bei Tr. pertenue häufiger und deutlicher als bei Tr. pallidum.

Aehnlich so gibt auch Siebert die Charakteristika an. — von dem Borne glaubte mitunter 2 Kerne gesehen zu haben, und auch Loehe teilte mit, daß die Frambösiespirochäte lebend auf dem Gipfelpunkt der 2. und 3. Windung eine stark lichtbrechende Anschwellung zeigte, die auch in gefärbten Präparaten als Verdickung zu erkennen war.

Die Ansichten über die Morphologie des Treponema pertenue stimmen nicht in allen Punkten überein. Ashburn & Craig halten die von anderen beschriebene Mannigfaltigkeit der Form für Kunstprodukte, bedingt durch Art des Ausstrichs, der Fixierung, Färbung usw. Zweifellos können durch solche Momente eventuell morphologische Verschiedenheiten bei demselben Material im gefärbten Ausstrich veranlaßt sein. Daher ist bei morphologischen Beurteilungen stets eine gewisse Vorsicht am Platze. Insbesondere sind vergleichende Untersuchungen nur dann von Wert, wenn es sich bei gleichartigen Untersuchungsmethoden um durchaus gleichmäßig behandeltes Material handelt. Messungen u. dgl. müssen natürlich mit der allergrößten Exaktheit ausgeführt werden.

Selbst für geübte Untersucher dürfte es schwierig, ja nicht selten unmöglich sein, in jedem Falle aus dem gefärbten Ausstrich mit Sicherheit zu entscheiden, ob das Treponemamaterial von Frambösie oder Lues herstammt. Denn die beschriebenen, anscheinend für Frambösie „typischen" Formen können — wenn auch seltener — in Syphilisausstrichpräparaten ebenfalls beobachtet werden.

3. Untersuchung in Schnittpräparaten.

Die histologische Untersuchung gestattet, wie schon Charlouis & Henggeler, ferner seit der Treponemaentdeckung besonders Schüffner, Siebert u. a. zeigten, eine Unterscheidung der frambösieformen von der luetischen Affektion.

Nach den Versilberungsmethoden von Volpino-Bertarelli sowie Levaditi lassen sich die Treponemen im Gewebe leicht darstellen. Schüffner fand die Parasiten nur in der Epidermis, lediglich im Bereich der erkrankten Hautpartie; Lieblingssitz anscheinend Rete Malpighi im Stratum germinativum; an manchen Stellen große Massen, daselbst dann auch reichlich Leukozyten in den erweiterten Saftkanälchen, deren Wand von Treponemen „bisweilen förmlich ausgekleidet“ war. Die Treponemen durchsetzten das Rete manchmal völlig, in anderen Fällen lagen sie „nesterweise“. Besonders wichtig gegenüber den syphilitischen Veränderungen ist, daß die Treponemen bei der Frambösie nur in der Epidermis liegen, wobei die abgegrenzte Leukozytose eine Rolle spielt (Siebert). Während das Epithel schwer geschädigt wird, bestehen keine wesentlichen Veränderungen an den Gefäßen und im Corium. Siebert fand in Papeln, bei denen die Epidermis fehlte, keine Treponemen.

4. Entwickelungsformen des Treponema pertenue.

v. Prowazek (s. S. 858) und von dem Borne nahmen Vermehrung durch **Längsteilung** an. Ashburn & Craig beschrieben Formen, die man als Längs-, andere als Querteilung, andere als Konjugation auffassen konnte.

Während von dem Borne der Ansicht war, daß die Treponemen sich aus häufig nicht erkannten **Jugendstadien** in Form von kleinen ringförmigen Gebilden entwickelten, beschrieb v. Prowazek **„Ruhestadien“**, die durch eine Art von Einrollung der Formen mit Schlingen- und Oesenbildung entstehen sollen.

Castellani und noch mehr Robertson, schienen einen **Entwicklungszyklus** zwischen dem Treponema und einem größeren Protozoon, das sie beschrieben, nicht für ausgeschlossen zu halten. Für die Theorie Robertsons, der die Treponemen mit einem protozoonartigen Gebilde von der 3—4-fachen Größe eines weißen Blutkörperchens in Zusammenhang bringen will, fehlen die Beweise. Lediglich mit Ausstrichbefunden läßt sich kein Entwicklungszyklus begründen.

Während die meisten Untersucher keine positiven **Kultur**-Resultate hatten, berichtete kürzlich Noguchi, daß ihm die Züchtung des Treponema pertenue in derselben Weise gelungen sei, wie die des Treponema pallidum (s. unter Sobernheim). Als Ausgangsmaterial für die Kultivierung war Material von Kaninchenhodenpassagen (von Nichols angelegt) genommen worden.

Filtration. Castellani konnte mit durch Berkefeldfilter (12a) filtriertem Material Affen nicht mehr infizieren. Demgemäß scheint kein ultramikroskopisches Treponemastadium zu existieren.

5. Immunitätsverhältnisse.

Noch weniger als bei der Syphilis kann man bei der Frambösie von absoluter Immunität reden. Autoinokulationen bei Menschen

sind möglich (Charlouis). Nach Castellani & Chalmers lassen sich Menschen mit alten Frambösieerscheinungen daneben mit frischen neu infizieren. In Afrika und Asien infizieren manche Eingeborene absichtlich ihre Kinder, um sie vor späteren Erkrankungen zu schützen. Die Immunität ist aber keine vollständige (Castellani u. a.). Nach der Heilung kommt es zu Reinfektionen. — Bei Tieren gelangen Reinfektionen bei bestehender Krankheit bisher nicht (Neisser und Mitarbeiter).

Nach Castellani lassen sich bei Frambösiekranken spezifische — von den luetischen verschiedene — Antikörper und Antigene nachweisen. Bowman konnte nicht wie bei Luesserum mit Meerschweinchenherzextrakten als Antigen Komplementbindung erzielen. Nach Baermann (1910) läßt die W'sche Reaktion bei der Differenzierung von Frambösie und Lues vollkommen im Stich.

C. Tierexperimentelle Untersuchungen.

I. Uebertragungen auf Affen.

Aehnlich wie bei Syphilis erwiesen sich höhere und niedere Affen als geeignete Versuchstiere. Neisser, Baermann & Halberstädter berichteten im Jahre 1906 über positive Uebertragungen, auch in Passagen; es gelang sogar die Ueberimpfung von primärer Effloreszenz und mit Knochenmarkbrei. Hierdurch war die **Generalisierung** selbst bei niederen Affen bewiesen. Ferner konnte durch das Tierexperiment festgestellt werden, daß mit Luestreponemen infizierte Affen noch für Frambösieparasiten empfänglich waren, ebenso umgekehrt. Früher (1881) hatte schon Charlouis die Empfänglichkeit von Frambösiekranken für Syphilis durch gelungene Impfung bewiesen.

Die **Impftechnik** ist dieselbe wie bei Luesimpfungen (S. Sobernheim). Niedere Affen werden an den Augenbrauen, höhere können auch an anderen Stellen, z. B. an der Bauchhaut, mit Erfolg inokuliert werden.

Die **Erscheinungen** sind kurz folgende: Nach Inkubation von meist 2—7 Wochen (mitunter bis über 90 Tagen) tritt ein kleines Infiltrat an der abgeheilten Impfstelle auf, das meist kleiner und nicht so typisch blau-violett verfärbt ist, wie bei Lues. Später zeigt die Primärläsion eine gelbliche festsitzende Borke. Neisser, Nichols u. a. wiesen auf das verschiedenartige Aussehen des Frambösie-Primäreffektes gegenüber dem luetischen hin. Loehe beschrieb den Frambösie-Primäraffekt als „spitzborkig papilliform“, Nichols als erhaben, ödematös gegenüber der flachen, trockenen, stark schuppenden luetischen Induration. Nichols empfahl die Affenimpfung zur Entscheidung der Frage, ob eine zweifelhafte Affektion Lues oder Frambösie sei.

Von weiteren Erscheinungen bei niederen Affen seien die Lymphdrüsenschwellungen genannt. Castellani fand Treponemen in diesen und in der Milz. Halberstädter sah bei niederen Affen keine Drüsenvergrößerungen. Sekundärerscheinungen bei niederen Affen sind selten (von Castellani 3mal beobachtet). Häufig treten nach spontaner Abheilung des Primäreffekts keine Symptome mehr auf. In anderen Fällen (nicht selten) entstehen an der Impfstelle an den Augenbrauen nach einiger Zeit lokale serpigi-

nöse Rezidive, die sich ähnlich wie bei Lues über ausgedehnte Hautpartien ausbreiten können.

Eine typische Allgemeineruption von Frambösiepapeln sah Halberstädter bei einem geimpften Orang-Utan, etwa 4 Monate nach der Impfung auftreten: in den Papeln reichlich Treponemen; Weiterimpfung auf Affen gelang.

Loehe (1909) konnte auf Hapale-Aeffchen, auch in deren Hoden, überimpfen.

II. Uebertragung auf Kaninchen.

Nichols (1910) übertrug den Frambösieerreger von der Affenaugenbraue auf Kaninchenhoden und konnte sie in diesen in Passagen weiterzüchten. Im vergrößerten Hoden entstanden erbsen- bis olivengroße Knoten; es ließen sich zahlreiche lebende Treponemen in dem Punktat nachweisen. In den Passagen nahm die Inkubation von 41 Tagen auf 18 ab.

III. Uebertragung auf andere Tiere.

Verschiedentlich ist berichtet, daß frambösieähnliche Erscheinungen auch bei Tieren, z. B. Rindern, Pferden, Affen und sogar Hühnern beobachtet wurden. Hirsch (zit. bei Scheube) konnte gar durch Impfung mit menschlichem Papelsaft bei Hühnern typische Effloreszenzen hervorrufen. Ob die Erscheinungen bei den genannten Tieren etwas mit der menschlichen Frambösie zu tun haben, steht noch nicht fest. Ueber Treponemanachweis bei dieser „Tierframbösie" war bisher in der Literatur nichts zu finden.

D. Chemotherapie.

Hier sei nur als Resultat erwähnt, daß sich nicht nur die Kaninchen- (Nichols) und Affenframbösie mit Atoxyl und Salvarsan-Behandlung heilen läßt, sondern daß auch beim Menschen das Salvarsan als „ideales Spezifikum gegen Frambösie" (Strong u. a.) gilt. Die Treponemen verschwinden in der Regel prompt nach der ersten Injektion und auch die Krankheitssymptome gehen dann schnell zurück (Ausnahmen: mitunter inveterierte Fälle, die mehrmalige Injektion erfordern). Die Wirkung der organischen Arsenpräparate wird als eine Treponema-tötende angesehen. — Wunderbare Heilerfolge sah auch Alston mit dem Serum von mit Salvarsan behandelten Frambösiekranken und selbst wieder mit dem Serum der letzteren: Erfolg schon in 16—24 Stunden bemerkbar. Ferner zeigte sogar die Milch einer mit „606" gespritzten Ziege bei Frambösiesäuglingen guten Heileffekt.

E. Beziehungen zwischen Frambösie und Syphilis.

Wiederholt ist die Ansicht ausgesprochen, daß Frambösie und Syphilis identisch seien, daß die eine Krankheit eine mildere Form der anderen sei, hervorgerufen durch Anpassungserscheinungen an Klima, Rasse u. dgl. So hält Hutchinson die Frambösie für die Mutterkrankheit, aus der sich die europäische Syphilis entwickelt habe. Schüffner stellt die Frambösie als selbständige Krankheit neben die Syphilis, „als eine zweite Syphilis, in demselben

Verhältnis etwa wie Malaria tertiana neben der perniciosa" steht. Die Syphilis sei in eine Gruppe von selbständigen Krankheiten aufzulösen (ähnlich wie Dysenterie, Trypanosomiasen etc.).

Wenn auch häufig die klinische und parasitologische sichere Differenzierung der beiden Krankheiten unmöglich ist, so kennen wir doch eine Anzahl bestimmter Differenzen, die im folgenden gegenübergestellt sind:

	Syphilis:	Frambösie:
Verbreitung:	Pandemisch, hauptsächlich in Städten.	Nur in den Tropen, meist auf dem Lande.
Uebertragung:	Meist genital. Erblich übertragbar.	In der Regel extragenital. Nicht erblich übertragbar.
Primäraffekt:	Induriert, trocken, flach.	Oedematös, weicher, spitzborkig.
Histologie:	Induration mit Gefäßneubildung.	Papillom.
Treponema-Lagerung:	Bindegewebe, Lymphspalten, Blutgefäße.	Nur in Epidermis.
Effloreszenzen:	Polymorph, nicht juckend.	Mehr uniform, sehr häufig juckend.
Immunität:	Schützt nicht gegen Frambösie.	Schützt nicht gegen Syphilis.
Nervensystem:	Häufig Tabes und Paralyse.	Keine nervösen Nachkrankheiten.

Außerdem hat jede der beiden Krankheiten gewisse, nur ihr zukommende typische Erscheinungen [z. B. bei Frambösie: Periostitis framboetica infantilis; dagegen fehlen bei Fr. häufig reine Schleimhautaffektionen, ferner die viszeralen und nervösen Nachkrankheiten].

Die meisten namhaften Forscher halten die beiden Krankheiten für verschieden, wenn auch nahe verwandt. So sagt Neisser: „Nach meiner Ueberzeugung sind Syphilis und Frambösie ätiologisch vollkommen differente Krankheiten, die in demselben Tier nebeneinander vorkommen können und sich nicht beeinflussen." Baermann hält die Frambösie für die ältere, erschöpftere Krankheitsform.

Literatur.

Alston, H., Brit. med. journ., 18. II. und 18. III. **1911**.
Ashburn, P. M., & Craig, Ch. F., Phil. Journ. of science, Vol. 2, Nr. 5, **1907**.
Baermann & Halberstädter, Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, Deel 46, p. 185, **1906**.
Baermann, G., Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 41.
— 6. Beiheft zu Bd. 15, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1911**.
von dem Borne, E. W. K., Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië, Deel 46, p. 86 u. 409, **1906**.
— Journ. of Trop. Med., **1907**, Nr. 21.
Bowman, F. B., Phil. Journ. of science, Vol. 5, Nr. 5, **1910**.
Castellani, A., Journ. of the Ceylon Branch of the Brit. med. Ass., 17. 5. **1905**; Journ. of Trop. Med., Aug. **1905**; Brit. med. journ., **1905**, Nr. 2342. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 4.
— Journ. of Trop. Med., **1906**, Nr. 1.
— Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1907**, H. 1.
— Journ. of Hyg., Vol. 7, Nr. 4, **1907**.
— Brit. med. journ., **1907**, Nr. 2447; Ann. di Med. nav., **1907**, II, Fasc. 1.
— VI. Dermatol.-Kongr., New York, **1907**.
— Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**, H. 10.
— Lancet, **1907**, Nr. 4395.
— Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1911**, H. 1.

Castellani, A., & Chalmers, A. J., Manual of Trop. Med. London, Baillière, Tindall and Cox, 1910.
Charlouis, Vierteljahresschr. f. Derm. u. Syph., 1881, S. 431.
Cornelissen, Jaarverslag der werkzaamheden van de afdeeling Sumatras Oostkust der vereeniging tot bevordering der Geneeskundige wetenschappen in Nederl. Indië, 1906.
Flu, P. C., Münch. med. Wochenschr., 1911, Nr. 45.
Gimlette, T. D., Journ. of Trop. Med., 1906, Nr. 10.
Halberstädter, L., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, H. 1, 1907.
Henggeler, Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 40, H. 5, 1904.
Howard, R., Journ. of Trop. Med., 1908, Nr. 13.
Hutchinson, J., Journ. of Trop. Med., 1900, p. 23.
Lenz, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1909, H. 11.
Levaditi, C., & Nattan-Larrier, L., Ann. Pasteur, T. 22, Nr. 3, 1908 und Compt. rend. soc. Biol., T. 64, Nr. 1, 1908.
Lindenberg, A., Bull. de la soc. de path. exot., 1909, Nr. 8.
Loehe, H., Dermat. Zeitschr., Bd. 12, p. 229, 1909.
Marshall, H. T., Phil. Journ. of sc., Vol. 2, H. 5, 1908.
Mayer, M., Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 12.
Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete, 1907/1908, p. 85ff. Berlin, E. S. Mittler, 1909.
Modder, E. E., Journ. of Trop. Med., 1907, Nr. 11 u. 22.
Neisser, Baermann & Halberstädter, Münch. med. Wochenschr., 1906, Nr. 28.
Neisser, A., Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 38 u. 43.
— Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1908, H. 6.
Nichols, H. J., Journ. of exper. Med., Vol. 12, p. 616, 1910 u. Journ. of Amer. Ass., 16. VII. 1908.
Noguchi, H., Münch. med. Wochenschr., 1911, Nr. 29.
v. Prowazek, S., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, H. 1, 1907.
Robertson, Journ. of Trop. Med., 1908, Nr. 2.
— Ebenda, Nr. 14.
— Ebenda, Nr. 21.
Rost, G., Münch. med. Wochenschr., 1911, H. 21.
Scheube, B., Krankheiten der warmen Länder. Jena, G. Fischer, 1910.
Schüffner, W., Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 28.
Shennan, Th., Journ. of pathol. and bact., Vol. 12, p. 426, 1908.
Siebert, W., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1907, H. 22 und 1908, H. 9.
— 1. Tagung der d. trop. med. Ges., Hamburg, April 1908.
Strong, R. T., Dem. Manila med. soc., 5. IX. 1910. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1911, Nr. 8.
— Phil. Journ. of sc., Ser. B, Vol. 5, H. 4, 1910.
— Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1911, H. 6.
Terra, F., Brazil medico, 1909.
Wellman, F. C., Journ. of Trop. Med., 1905, Nr. 23.
— Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1907, Nr. 17.

XVI.

Rückfallfieber — Spirochäten.

Von

Prof. Dr. **P. Mühlens**
in Hamburg.

Mit 2 Tafeln und 7 Figuren im Text.

Abgeschlossen Dezember 1911.

A. Einleitung.

Otto Obermeier fand im Jahre 1868 im Blute bei Rückfallfieberkranken Mikroorganismen, die er im Jahre 1873 als „feinste, eine eigene Bewegung zeigende Fäden" eingehender beschrieb, das „Spirillum febris recurrentis". Hiermit war der erste Erreger einer menschlichen Infektionskrankheit entdeckt worden. Diese Befunde wurden bald von einer Anzahl deutscher und russischer Forscher bestätigt, aus deren Berichten das konstante Vorkommen der Obermeierschen „Spirillen" in dem peripheren Blut während der Recurrensanfälle hervorging. (Aeltere Literatur siehe u. a. bei Eggebrecht und Wladimiroff, siehe Literaturverzeichnis). Ferner gelang es auch, das biliöse Typhoid Griesingers als eine zu Recurrens gehörende Krankheitsform von malignem Charakter zu erkennen, indem bei ihr dieselben Erreger gefunden wurden. Von russischen Aerzten (Münchs Selbstinfektion und Moczutkowsky) sowie auch von Metschnikoff (Selbstinfektion) ist die Möglichkeit der Uebertragung der Krankheit beim Menschen durch Blutüberimpfung einwandsfrei nachgewiesen worden. Metschnikoff erkrankte 3 bzw. 5 Tage nach zweimaliger Injektion von Blut mit den Obermeierschen Organismen und konnte diese dann in seinem Blut nachweisen. V. Carter & R. Koch zeigten im Jahre 1879 die Empfänglichkeit von niederen Affen für die Recurrenserreger.

Infolge des schnellen Rückgangs bzw. Verschwindens der Recurrensfieber in den meisten europäischen Staaten seit Ende der 1870er Jahre ließ das Interesse für die Krankheit eine Zeitlang wesentlich nach. Von wichtigeren Arbeiten seien nur die von Gabritschewsky (1896) und Metschnikoff (1896) über Immunität, Serodiagnose und Serotherapie erwähnt. — Erst seit dem Jahre 1905 kam durch die Entdeckung des afrikanischen „Zeckenfiebers" (Tick fever), d. h. der Uebertragung des afrikanischen Rückfallfiebers durch Zecken (Ross & Milne in Uganda 1904, Dutton & Dodd im Congofreistaat 1905

und unabhängig davon R. KOCH 1905 in Deutsch-Ostafrika) wieder neues Leben in die Recurrensforschung. In der Folge wurden aus vielen, insbesondere tropischen Ländern (den verschiedensten Teilen Afrikas, aus Asien und Amerika) Rückfallfieber beschrieben, die im klinischen Verlauf, in Art der Uebertragung, Immunitätsverhältnissen und Tierpathogenität (s. später) zum Teil Unterschiede erkennen ließen. So nimmt man denn heutzutage an, daß zur Gruppe der Rückfallfieber mehrere ätiologisch verschiedene, allerdings nahe verwandte Arten (Analogie bei Malaria, Trypanosomiasen) gehören, deren Erreger Spirochäten sind. Bezeichnungen wie „Recurrensspirillen", „Spirillenkrankheit" und ähnliche muß man fallen lassen. Denn die starren, sich durch Querteilung vermehrenden begeißelten eigentlichen Spirillen (= sichere Bakterien) unterscheiden sich morphologisch und biologisch wesentlich von den Spirochäten. (Siehe auch bei SOBERNHEIM, Spirochäten, Allgemeines.)

Als Recurrens-Spirochätenarten sind beschrieben:

1. Spirochaeta Obermeieri COHN, beim europäischen Rückfallfieber.
2. Spirochaeta Duttoni NOVY & KNAPP, beim afrikanischen „Zeckenfieber".
3. Spirochaeta berbera SERGENT, beim nordafrikanischen (Algier-)Rückfallfieber.
4. Spirochaeta egyptica, vielleicht identisch mit 3.
5. Spirochaeta Novyi SCHELLACK, beim amerikanischen Rückfallfieber.
6. Spirochaeta Carteri MACKIE, beim indischen Rückfallfieber.

Im folgenden sind die einzelnen Arten getrennt besprochen und dabei die beobachteten Unterschiede hervorgehoben. Allen Recurrensfiebern gemeinsam ist das rekurrierende Auftreten von meist mehrtägigen Fieberanfällen mit Spirochäten im peripheren Blut. — Nach den Untersuchungen namentlich von UHLENHUTH & HAENDEL, MANTEUFEL & C. FRÄNKEL ist es sicher, daß von den 6 genannten Arten sich die Sp. Obermeieri, Duttoni und Novyi trennen lassen, und zwar durch Unterschiede in der Tiervirulenz und hauptsächlich durch Immunitätsreaktionen: Ueberstehen einer Krankheit schützt nicht gegen die andere Art; das Serum gewinnt spezifisch spirochätozide und ferner ebenfalls streng spezifische agglutinierende, besser gesagt agglomerierende Eigenschaften, aber nur für den eigenen Stamm. Nach dem 2. Anfall lassen sich ferner spezifische komplementbindende Stoffe im Serum nachweisen (KOLLE & SCHATILOFF). Außerdem werden von manchen Untersuchern noch geringere Unterschiede im klinischen Verlauf der Krankheit sowie in Morphologie der Erreger angegeben, denen man aber keine allzugroße Bedeutung beimessen sollte.

B. Das europäische Rückfallfieber.

Häufige Bezeichnungen: Lateinisch: Febris oder Typhus recurrens. Englisch: Remittent fever oder Relapsing fever. Französisch: Fièvre récurrente oder Fièvre à rechute. Italienisch: Febbre recorrente.

I. Klinik.

Geschichtliches und Epidemiologie.

Das klinische Bild des europäischen Rückfallfiebers ist nach Eggebrecht zuerst im Jahre 1741 von Rutty als das einer selbständigen Krankheit präzisiert, dann später im 19. Jahrhundert besonders durch Engländer (Craigie & Henderson, Jenner, Murchison u. a.) und Deutsche (Griesinger, Wunderlich, Obermeier u. a.) genauer studiert worden. Geschichtliches über Verbreitung siehe ausführlich bei Hirsch (Histor.-geograph. Pathol., Bd. I) und auch bei Eggebrecht. Hier sei nur kurz darauf hingewiesen, daß die Recurrensepidemien am frühesten in England erkannt worden sind; daselbst sind aus den verschiedensten Gegenden große Epidemien im 18. und 19. Jahrhundert beschrieben; Hauptherd anscheinend in Irland; letzte große Epidemie in den Jahren 1868—1873. Am meisten erkrankten Angehörige der schlecht situierten Stände, daher die Bezeichnung „famine typhus", Hungertyphus. Aus Rußland sind auch zahlreiche Epidemien im 19. Jahrhundert berichtet. So erkrankten (zit. nach Eggebrecht) im Mai 1865 von den 550000 Einwohnern St. Petersburgs 18000 = 3,3 Proz., und zwar fünfmal mehr Männer als Frauen. Von 7620 Kranken in Hospitälern starben damals über 10 Proz. Auch in den letzten Dezennien ist die Krankheit in Rußland noch nicht erloschen. Im Jahre 1881 wurden in St. Petersburg 11000 und 1895/96 3399 Fälle gezählt, davon 52 Proz. in Nachtasylen (Fehrmann). Unter den 7895 Fällen mit 3 Proz. Mortalität im Jahre 1908 entfielen 35 Proz. auf Nachtasylgäste; damals waren in St. Petersburg krank: durchschnittlich 4,9 pro Tausend der Gesamtbevölkerung und 139,2 pro Tausend der Nachtasylgäste. An diesem Beispiele ist die Vorliebe der Recurrenserkrankungen für gewisse Menschenklassen gezeigt. Am häufigsten erkranken Landstreicher, Pennbrüder, ferner auch Gefängnisinsassen, Arbeiter in schlechten Baracken usw., dementsprechend also auch viel öfter Männer als Frauen. Nach Rabinowitsch waren im Jahre 1906/07 in Kiew 3147 Männer und 933 Frauen recurrenskrank. Nach Hödlmoser traten in den Jahren 1902—1904 noch heftige Epidemien in der Herzegowina und in Bosnien auf: im Jahre 1902 = 17366 Fälle mit 1706 Todesfällen, 1903 = 3706 mit 283 Todesfällen und 1904 = 5915 mit 679 Todesfällen. Meist waren nur arme Leute (mehr in Dörfern als in Städten) befallen. Die Kranken waren fast stets mit Flohstichen und Kratzeffekten übersät.

In Deutschland sind, von Osten her kommend und in Schlesien beginnend, 4 größere Epidemien in den Jahren 1847/48, 1868/70, 1871/73 sowie 1878/79 und 1880 beobachtet worden, von denen die letztere noch fast ganz Deutschland überzog (in Berlin z. B. 1000, in Braunschweig 500 Fälle usw.). Auch in Deutschland wurden hauptsächlich herumziehende Arbeiter, Leute der ärmeren Klassen befallen; Hauptherde in Spelunken und Herbergen. In den 1880er Jahren verschwand Recurrens allmählich aus Deutschland (1887/88 wurden noch 153 Fälle berichtet). Gegenwärtig kommt das Rückfallfieber in Europa nur noch in Rußland, Bosnien und der Herzegowina häufiger vor, vereinzelt vielleicht auch noch in den Balkanstaaten. Anastasiades (1908) berichtete eine (erste) Erkrankung eines Inselgriechen in Smyrna.

Krankheitsbild.

Hier sollen nur die wichtigsten Symptome kurz erwähnt werden. Als Inkubationsdauer sind angegeben 2—12, im Durchschnitt 5—8 Tage. Prodromalerscheinungen fehlen oder sind meist nur gering und wenig charakteristisch. Der typische Fieberanfall beginnt plötzlich mit mehr oder minder heftigem Schüttelfrost und sogleich bemerkbarem, schwerem, allgemeinem Krankheitsgefühl (Milz-, Kopf-, Kreuz- und Gliederschmerzen, Mattigkeit, Appetitlosigkeit usw.). Die schnell angestiegene Temperatur (bis 41° C und mehr) bleibt mit geringen Remissionen mehrere Tage lang hoch. Der Abfall erfolgt kritisch unter starkem Schweißausbruch in wenigen Stunden, meist bis unter die Norm. Mitunter wird eine Pseudokrisis oder auch eine Perturbatio critica mit exzessiver Temperatursteigung beobachtet. — Ziemlich selten haben Ersterkrankte nur einen einzigen Anfall. Die nach mehrtägigen, immer länger werdenden Apyrexien

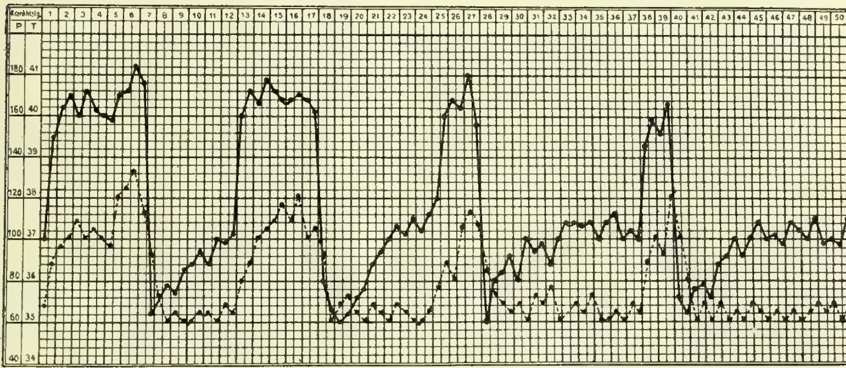


Fig. 1. Europäisches Rückfallfieber. Typischer Fall. Nach Eggebrecht.

folgenden weiteren Anfälle (Relapse) sind meist kürzer und leichter als die ersten. Die unkomplizierte Recurrenskurve hat ein ziemlich charakteristisches Aussehen (Fig. 1).

In der Regel folgen dem ersten Anfalle — wenn er nicht tödlich endet — noch ein zweiter (1. Relaps) und häufig auch ein dritter (2. Relaps), dann eventuell noch ein 3. und 4. Relaps; weitere Anfälle sind allergrößte Seltenheit. Bei weitem die meisten Kranken (etwa 40—55 Proz.) haben nur 2 Anfälle. Nach einer Zusammenstellung von Eggebrecht aus zahlreichen Literaturangaben ergeben sich für die Dauer der Anfälle folgende Durchschnittswerte:

1. Anfall	durchschnittlich	6,2	Tage
2. „	„	4,3	„
3. „	„	2,98	„
4. „	„	1,9	„
5. „	„	1,8	„

Die Apyrexien nähmen (nach E.) in folgendem Verhältnis zu: 7,1 : 7,9 : 9,2 : 8,9 : 12 Tagen.

Bei Reinfektionen pflegt die Anfallsdauer kürzer zu sein; auch ist die Zahl der Anfälle meist geringer. Jarussow beobachtete im Jahre 1908 in Moskau in 60—70 Proz. nur einen Anfall.

Von auffallenden klinischen Symptomen seien noch erwähnt: Blutarmut, bedingt durch Abnahme der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehalts. Die Krankheit hat einen ausgesprochen deletären Einfluß auf das Blut (Kieseritzky). Profuses Nasenbluten ist nicht selten. — Die Milz kann bis zur 2—3-fachen Größe anschwellen; bei jedem Anfall erfolgt eine erneute Zu- und in der Apyrexie eine Abnahme. Auch die Leber ist häufig geschwollen; nicht selten besteht eine ikterische Hautverfärbung (hämatogenen Ursprungs), häufig auch Hyperästhesie der Muskeln, namentlich Druckempfindlichkeit der Wadenmuskulatur. — Der Tod (Mortalität vor der Salvarsantherapie 2—5 Proz., mitunter höher) erfolgt in der Regel im Kollaps während oder nach der Krisis oder auch infolge von Komplikationen. Gefährlichste Komplikation: Pneumonie nach Hödlmoser mit 37 Proz. Mortalität). Starker Ikterus soll nach Hödlmoser ein ominöses Symptom sein (42 Proz. Mortalität beobachtet).

II. Aetiologie. Spirochaeta Obermeieri Cohn. (Spir. recurrentis Lebert.)

1. Vorkommen der Spirochäten.

Die Spirochäten erscheinen im peripheren Blut zugleich mit dem Temperaturanstieg in nachweisbarer typischer Form bzw. Zahl und verschwinden anscheinend wieder kurz vor der Krise. Während der Apyrexien sind sie im peripheren Blut nicht nachzuweisen. Nach Manteufel sind sie dann aber nicht sogleich völlig verschwunden; denn es ließen sich auch mit im Apyrexiestadium entnommenem Blut Tiere infizieren. So handele es sich um ein periodisches Schwanken der Spirochätenzahl. Häufig steht die Zahl der im peripheren Blut nachweisbaren Spirochäten in gar keinem Verhältnis zur Schwere des Anfalls; nicht selten findet man im höchsten Fieber nur wenige oder gar keine Spirochäten. Andererseits sind in manchen, selbst klinisch leichteren Fällen die Spirochäten leicht nachzuweisen, mitunter bis zu 20 und mehr in einem Gesichtsfeld. Zu Beginn des Anfalls pflegt die Zahl stets gering zu sein; in den folgenden Tagen nimmt sie dann meist zu. Kurz vor der Krise verschwinden die Spirochäten, anscheinend spurlos, im Kreislauf; bei den Pseudokrisen bleiben sie häufig im peripheren Blute nachzuweisen, so daß das Vorhandensein der Spirochäten nach Temperaturabfall darauf hinweist, daß der Anfall noch nicht zu Ende ist. — Spirochäten sind auch in bluthaltigen Absonderungen (bei Epistaxis, im Menstrualblut, im blutigen Urin oder Auswurf etc.) gefunden worden: dagegen sollen sie in den Geweben der inneren Organe und im Harn, Schweiß, Milch, Herpesbläscheninhalt (wenn ohne Blut) fehlen. — In den meisten Fällen werden im Leichenblut keine Spirochäten nachgewiesen. Das sind jene (zahlreichsten) Fälle, in denen der Tod während oder nach der Krise im Kollaps erfolgt ist. Demgegenüber liegen jedoch auch eine ganze Reihe von positiven Befunden in Leichen vor. Albrecht ist auf Grund seiner Beobachtungen der Ansicht, „daß in jeder Recurrensleiche sich eine Masse Spirochäten finden, wenn der Tod auf der Höhe der Krankheit, vor Eintritt der Krise erfolgt ist“. Albrecht konnte sie noch 40 Stunden post mortem in der Leiche nachweisen, allerdings unbeweg-

lich; beim Erwärmen des Präparates wurden aber manche derartig „starrer“ Spirochäten wieder beweglich; im übrigen kann man nicht selten im „Leichenblut“ bis zu 24 Stunden post mortem noch träge bewegliche Spirochäten finden.

Nach Metschnikoff (1887) u. a. schwimmen sämtliche Spirochäten normalerweise mit nur seltenen Ausnahmen frei in der Blutflüssigkeit. Ivanoff (zit. nach Wladimiroff) will hingegen in gefärbten Präparaten „ohne Ausnahme“ auch spirochätenhaltige Leukozyten gefunden haben.

Am Blutbilde fällt außer den Spirochäten meist noch eine, häufig bedeutende Leukozytose auf, deren Konstanz schon von früheren Untersuchern hervorgehoben worden ist. U. a. beobachteten auch Kieseritzky & Schtschegolew, daß die Leukozytenzahl parallel der Spirochätenzahl stieg und fiel, besonders im 2. Anfall. Nach den Anfällen kann es in der Apyrexie zu Leukopenie mit relativer Zunahme der Lymphozyten (ähnlich wie bei Kala-Azar) kommen. Weiterhin ist das Auftreten von „großen protoplasmatischen Zellen“ im Blute am letzten Tage des Anfalls und nach der Krisis von Obermeier u. a. beschrieben worden. Und schließlich wurden noch feine lichtbrechende Körnchen im Plasma gesehen. Die genannten Zellelemente sollten aus der veränderten Milz ins Blut gelangen.

Auch bei den experimentell infizierten Tieren sind die Recurrensspirochäten, meist in erheblichen Mengen, nachzuweisen.

2. Material und Untersuchungsmethoden.

Für die Untersuchung entnimmt man wie bei Malaria einen Tropfen Blut aus dem Ohrläppchen oder der Fingerbeere während des Anfalls und untersucht dann entweder lebend oder man streicht das Blut in der bekannten Weise dünn über einen Objektträger aus, fixiert mit Alkohol, mit Formalindämpfen oder über Osmium (nach Weidenreich) und färbt dann. Die Recurrensspirochäten lassen sich mit den meisten basischen Farbstoffen, insbesondere auch gut mit den sog. Beizefarben (in Anilinwasser- oder Karbolsäurelösung verdünnt) darstellen.

a) Die gebräuchlichsten **Ausstrichfärbungen** sind:

1. Färbung mit Mansonscher Methylenblaulösung (100 ccm kochendes Wasser + 5 Borax + Methylenblau pur. med. Höchst 2,0 g) oder mit 1-proz. Sodamethylenblaulösung mit 0,3—0,5 Prozent Sodagehalt. Beide Lösungen eignen sich besonders dann gut zur Färbung, wenn sie „reif“, d. h. einige Zeit alt sind. Die Reifung läßt sich durch Einstellen in den Brutschrank (8 Tage bei 37° C) oder in den Paraffinschrank (2 Tage bei 50—60°) beschleunigen. Zur Blutfärbung werden diese Methylenblaulösungen in einem Reagenzglas mit destill. Wasser soweit verdünnt, daß eben noch Licht durchscheint. Färbung nach Aufgießen auf das Präparat 20—60 Sekunden lang. Ein gut gefärbtes Blutpräparat soll dann mattgrün aussehen. Die Spirochäten liegen blaugefärbt zwischen den grünlich gefärbten roten Blutkörperchen.

2. Färbung mit der käuflichen „Giemsa-Lösung für die Romanowsky-Färbung“ 1904 (Grübler-Leipzig) in der üblichen Weise je 1 Tropfen auf 1 ccm schwach alkalischen Wassers $^1/_4$—$^3/_4$ Stunden lang (siehe auch Bd. I, p. 358).

3. Giemsa-Feuchtmethode (1909), besonders für morphologische Studien geeignet (s. Bd. I, p. 358).

4. Giemsa-Schnellfärbemethode (1910): Uebergießen des unfixierten Ausstriches in einer kleinen Petrischale oder einem Färbewännchen mit der zur Hälfte mit Aceton oder Methylalkohol verdünnten Giemsalösung, tropfenweise soviel, daß die Schichtseite bedeckt ist. 1/2 Minute färben. Hinzufügen von 10—15 ccm dest. Wassers. Gut mischen durch Schwenken und 3—5 Minuten einwirken lassen. Wasser. Trocknen. Cedernöl. — Diese Methode ist hauptsächlich für schnell-diagnostische Zwecke geeignet.

Nach den Giemsamethoden werden die Recurrensspirochäten rötlichblau bis blauviolett (je nach Färbeintensität). In ausgeblaßten Präparaten haben sie häufig einen mehr rötlichen Farbenton.

5. Günthers Methode (eine ältere Vorschrift): Präparate im Thermostaten bei 75° trocknen. Dann 10 Sekunden lang in 5-proz. Essigsäure einlegen zum Auslaugen des Hämoglobins. Entfernung der Säure durch Waschen und Hin- und Herbewegen über einer Flasche mit starker Ammoniaklösung. Färbung mit Anilinwassergentianaviolettlösung oder dergleichen. — Bei dieser Methode treten die Spirochäten, da die roten Blutkörperchen enthämoglobinisiert, also nicht mitgefärbt sind, mehr hervor. — Macé (zit. nach Wladimiroff) bediente sich zur Hämoglobinentziehung einer 0,5-proz. Zitronensäurelösung. — Nikiforoff härtete die Präparate zuerst in Alcoh. absol. mit Zusatz von Aether sulf. und brachte sie dann 1/2—1 Minute in 1-proz. Essigsäure. Abspülen mit kräftigem Strahl von Spiritus oder Aether. Dann Färbung.

Diese und noch eine Anzahl älterer Färbungen sind kaum noch in Anwendung, da die Manson-, Giemsa- und andere Färbungen viel bequemer sind.

6. Färbung im dicken Blutstropfen (nach Ross, Ruge, Koch, Dempwolff).

Namentlich zum Nachweis spärlicher Parasiten geeignet, auch bei Malaria. Das Prinzip ist ein ähnliches wie bei der Güntherschen Methode, nämlich Entfernung des Hämoglobins. Um gleichzeitig das Untersuchungsmaterial zu konzentrieren, wird der Blutstropfen nicht in der üblichen Weise über den ganzen Objektträger hin fein ausgestrichen, sondern man bringt einen oder mehrere ganz dicke Tropfen auf die gut mit Alkohol und Aether gereinigten Objektträger in geringer, etwa 2 cm Ausbreitung und läßt sie gut lufttrocken werden. Dann laugt man nach Ross & Ruge die Tropfen vorsichtig mit destilliertem Wasser oder in 1/2-proz. Essigsäurelösung 5—10 Minuten lang aus und läßt sie wieder lufttrocken werden, um sie darauf mit oder ohne Fixierung zu färben (nach Manson, Giemsa, mit Karbolfuchsin oder dgl.).

Nach der jetzt in den deutschen Kolonien auch bei Malariauntersuchungen üblichen Modifikation (Koch-Dempwolff) ist die vorherige Auslaugung überflüssig; die Enthämoglobinisierung wird gleichzeitig mit der Färbung vorgenommen: Giemsalösung (je 1 Tropfen auf je 1 ccm Wasser) wird direkt auf das gut lufttrockene, nicht fixierte Tropfenpräparat aufgegossen. Einwirkungsdauer 1/2 bis 1 Stunde. Nach der Färbung muß man vorsichtig abgießen und ebenso vorsichtig das Präparat in ein Glas mit Wasser eintauchen, nicht abspülen. Lufttrocknen,

nicht zwischen Fließpapier. Während der Färbung laugt das destillierte Wasser der Lösung die roten Blutkörperchen aus, so daß diese sich nicht mehr färben und im Präparat außer Leukozyten, Blutplättchen etc. nur Parasiten gefärbt erscheinen. Diese Methode ist für diagnostische Zwecke entschieden die der Wahl. Sie erleichtert das Auffinden der im dicken ausgelaugten Tropfen bedeutend konzentrierten, gewissermaßen angereicherten Spirochäten ganz bedeutend (s. Tafel I, Fig. 14, und Tafel II, Fig. 4 u. 5) und ist daher auch ganz besonders für Massenuntersuchungen, bei denen es auf sichere, schnelle Diagnose ankommt, sowie in unklaren Fieberfällen zu empfehlen, in denen im Ausstrich kein Befund erhoben wurde.

7. Auch kann man die Spirochäten anreichern — nach Auflösung der roten Blutkörperchen durch Zusatz von Essigsäure oder zitronensaurem Natron im Reagenzglas — durch Zentrifugieren. Präparat von Zentrifugat.

8. Levaditi & Stanesco (1909) empfahlen die folgende Methode der Spirochätenanreicherung:

Zu einer bestimmten Menge Ricinlösung läßt man 20—30 Tropfen des zu untersuchenden Blutes tropfen. Die roten Blutkörperchen werden durch das Ricin agglutiniert und sinken sehr bald zu Boden. Die darüberstehende Flüssigkeit wird zentrifugiert und der Bodensatz frisch oder gefärbt untersucht. In letzterem Falle wird ein Tropfen des Bodensatzes auf einen Objektträger gebracht und, ohne verteilt zu werden, bei 38^0 getrocknet. Färbung nach Giemsa.

9. Das Burrische Tuscheverfahren (s. Bd. I) bringt zwar auch die Spirochäten als helle Spiralen auf dunklem Untergrunde zur Darstellung; jedoch werden durch die roten Blutkörperchen, die sich vielfach zusammenklumpen und durch Gerinnungserscheinungen im Präparat manche Spirochäten verdeckt. Die Methode eignet sich daher nicht für die Auffindung spärlicher Spirochäten.

b) **Schnittfärbungen:** Die beste Methode (allerdings nicht für gleichzeitige genauere histologische Studien) ist die ursprünglich für die Pallida-Darstellung im Gewebe angegebene Versilberung nach Volpino-Bertarelli oder Levaditi in irgendeiner Modifikation (Methodik s. Sobernheim, Sp. pallida sowie Band I, p. 375). Nach Bertarelli gelingt die Imprägnierung anscheinend nicht so leicht wie die der Pallida. Trotzdem treten der Silbermethode gegenüber die älteren Methoden zurück, ferner ebenso auch die Giemsa-Schnittfärbung nach Schmorl (Band I p. 376), die Schnittfärbung nach der Giemsa-Schnittfärbemethode (Band I p. 356) und die Methode von Nikiforoff, deren Technik kurz folgende ist:

1. Fixieren der kleinen Gewebsstückchen in Mischung von 5-proz. wässeriger Lösung von Kali bichrom. mit gesättigter Sublimatlösung in physiolog. Kochsalzlösung zu gleichen Teilen, 24 Stunden bei Zimmertemperatur.
2. Härten in der Wärme in Alkohol von steigender Konzentration.
3. Paraffineinbettung.
4. Färbung der Schnitte 24 Stunden bei Zimmertemperatur oder einige Stunden bei 36—40^0 C in folgender Mischung: 5 ccm 1-proz. spirituöser Tropäolinlösung; 10 ccm konzentr. wässerige Methylenblaulösung und 10 ccm Wasser. Zu diesen unter Umschütteln gemischten 25 ccm Farblösung werden 2—5 Tropfen einer Aetzkalilösung (1:1000) zugesetzt.

5. Schnelle Wasserspülung. 2—3maliges Eintauchen in Gemisch von Alcoh. absol. und Aether āā.

6. Bergamottöl, Xylol, Kanadabalsam.

Die Spirochäten erscheinen dann in gelungenen Präparaten tiefblau gefärbt.

Mühlens (1907) färbte Schnitte intensiv (bei 60° C oder 24 Stunden lang) in Giemsalösung und brachte sie dann nur auf ganz kurze Zeit in absoluten Alkohol mit etwas Eosin. Dann gleich in Xylol. „Mitunter leidlich gute Spirochätenfärbung.“

Proescher & White (1907) empfahlen folgende Schnittfärbung: Die in Alkohol oder Formalin gehärteten und in Paraffin eingebetteten Schnitte werden 10 Minuten in einer Farblösung gefärbt, die aus 99 ccm gesättigter wäßriger Pikrinsäurelösung und 1 ccm gesättigter wäßriger Säurefuchsinlösung besteht. 5—10 Minuten differenzieren in einer 20-proz. Pikrinsäurelösung in 96-proz. Alkohol, abtrocknen mit Filtrierpapier auf dem Objektträger etc. Die Spirochäten sehen dann tiefrot aus; das Gewebe wie bei der van Gieson-Färbung.

Gottberg (1908) zog die Eisenhämatoxylinfärbung nach Heidenhain oder auch Hansens Hämatoxylingemisch der „unbeständigen“ Giemsa-Schnittfärbung vor: Aus Xylol kamen die Schnitte durch Alkohol in dest. Wasser. Dann 24 Stunden in 2,5-proz. Eisenalaunlösung. Aqua destillata. 1—2 Tage in Weigerts Hämatoxylin. Aqu. destillata. Differenzieren einige Minuten in $^3/_4$-proz. Eisenalaunlösung, bis Blutkörperchen eben noch deutlich sichtbar bleiben. $^1/_2$ Stunde Leitungswasser.

c) **Vitalfärbung:** Die meisten der bekannten Methoden (s. Bd. I) können Anwendung finden.

Leporsky (1909) empfahl eine Methode, bei der die Lebenserscheinungen und die feinste morphologische Struktur der Spirochäten gut zu studieren seien: Nach Einstich in den Finger oder in das Ohrläppchen kommt ein Tropfen Blut auf einen Objektträger, wo er nicht ausgestrichen, sondern direkt mit einer Mischung von Brillantkresylblau und Sudan III versetzt wird. Die Farbe wird so hergestellt, daß man die beiden Komponenten zu gleichen Teilen in einem Achatmörser fast zu staubförmigem Pulver verreibt und einige Staubkörner dem Blutstropfen zusetzt; dann wird das Deckglas aufgesetzt, leicht an den Objektträger gepreßt und sein Rand mit Vaseline luftdicht bestrichen. Die ganze Prozedur erfordert 1—2 Minuten. Die Spirochäten erscheinen jetzt schwach violett-blau, bald nachher aber stärker blau und ungleichmäßig gefärbt und sind noch 3—5 Stunden lang beweglich.

d) **Untersuchungen der Spirochäten im ungefärbten Zustand.** Bei den Lebenduntersuchungen wird am zweckmäßigsten 1 Tropfen Blut in der üblichen Weise zwischen gut gereinigtem Objektträger und Deckglas ausgebreitet, mit Paraffin oder Wachs umrahmt und bei guter Lichtquelle unter entsprechender Abblendung mittels Senkens des Abbeschen Beleuchtungsapparates und eventuell auch Verstellung der Blende untersucht, eventuell unter Zusatz von Vitalfarbstoffen. Eine gute Beobachtung der Spirochäten ermöglicht auch die Dunkelfeldbeleuchtung (s. Bd. I S. 305).

Kommt es nicht darauf an, die Bewegungen zu studieren, dann kann man die Spirochäten in einem Medium mit anderem Lichtbrechungskoeffizienten besser erkennen, so z. B. nach Mamurowski in Müllerscher Flüssigkeit, indem man einen Tropfen auf die anzustechende Fingerkuppe bringt. Das nach dem Einstich hervortretende Blut mischt sich mit der Flüssigkeit, und die Spirochäten sind dann unter dem Mikroskop deutlich, allerdings unbeweglich, zu erkennen. — Nach Weigert kann man statt der Müllerschen Flüssigkeit auch Ueberosmiumsäure oder starke Kochsalzlösung verwenden. — Laptschinsky untersuchte die schnell getrockneten dünnen Blutausstriche ohne jede Färbung und konnte die Spirochäten auch so schon deutlich erkennen. Nach Albrecht erhält man noch klarere Bilder, wenn man die lufttrockenen Ausstriche mehrmals mit Eisessig beträufelt, dann vorsichtig in Wasser spült und wieder lufttrocken werden läßt. In solchen Präparaten sind rote Blutkörperchen, Fibrinmassen u. dgl. zerstört. — Bashenoff (zit. nach Wladimiroff) rät die erste Trocknung durch Erhitzen auf 120° und durch Flambieren zu vervollständigen, das Eisessigbad auf 15—20 Minuten auszudehnen und zur Nachspülung außer dem Wasser noch absoluten Alkohol zu verwenden.

3. Morphologie und Biologie der Spirochaeta Obermeieri.

a) **Lebenduntersuchung.** Im frischen Präparat erkennt man die Spirochäten als einzellige, bandförmige, abgeplattete, feinste spiralig gewundene Mikroorganismen in lebhaftester Bewegung, bei der die Form der Spirale sich fortwährend ändert. Die Bewegungsarten kann man zerlegen in: 1. Lebhafte Dreh- und Schrauben-, also rotierende Bewegung um die Längsachse. 2. Wellenartiges schnelles Vor- und Rückwärtsgleiten, wobei keine sehr großen eigentlichen Ortsbewegungen ausgeführt werden, da die Spirochäten häufig wieder an den alten Platz oder in dessen Gegend zurückkehren. 3. Seitliche Ausschläge, Knickbewegungen verschiedenster Art; mitunter Zusammenrollungen, Schlingen- und Schleifenbildung und Wiederaufschnellen und dgl.

Die **Bewegungen,** bei denen die Spirochätenkörper eine ganz außerordentliche Flexibilität zeigt, sind aktive. Beim Uebergang der einen Bewegungsart in eine andere finden gewöhnlich (Ermüdungs-?) Pausen statt, die in frischen Präparaten ganz kurz (Bruchteil einer Sekunde), in älteren dagegen länger dauern. Nach den Pausen beginnt die Bewegung entweder ruckweise in allen Teilen der Spirochäte zugleich oder mehr allmählich, an einem Ende beginnend (in älteren Präparaten). Während der Bewegungen strecken sich häufig die Spiralwindungen mehr oder minder, so daß der Faden sich mitunter einer geraden Linie nähern kann. Und so erscheint auch die Spirochäte in Bewegung länger als während der Pause, in der wieder die typische Spiralform angenommen wird. Die Hauptbewegungsform ist entschieden die Rotation um die ideale Achse des Spirochätenleibes, welche die eigentliche selbständige Bewegung darstellt. Seiten und vorschreitende Bewegungen entstehen aus der Drehbewegung passiv, maschinenmäßig; sie sind die Folge der Rotationen. Das Zustandekommen der Bewegung ist mit der Vorwärtsbewegung eines Schiffes (infolge der Schraubenrotation) verglichen worden. „Indem der spirale Faden sich bald von rechts nach links, bald von links

nach rechts bewegt, bewältigt er gewisse Hindernisse, die ihm seitens des Blutstromes geboten werden, und schiebt sich so bald vor- und bald rückwärts“ (zit. bei Eggebrecht). — Im allgemeinen bleibt bei den Dreh- und resultierenden Ortsbewegungen die Längsachse der Spirochäte ziemlich geradlinig. — Die Seiten-, Knick-, Pendel-, Einrollungs- etc. -Bewegungen werden erklärt teils durch sich entgegenstellende außergewöhnliche Hindernisse bei der Bewegung, wodurch eine Verzögerung bzw. Aufhebung derselben in einem Teil des Spirochätenfadens stattfindet, teils eventuell durch Einwirkung verschiedener Reizmittel, z. B. Temperaturunterschiede, und schließlich auch möglicherweise durch Absterbeerscheinungen. — Die **Beweglichkeit** der Spirochäten pflegt auf der Höhe des Fieberanfalles am größten zu sein. Eggebrecht sagt: „Man tut wohl keinen Fehlschluß in der Annahme, daß die Bewegungen von Anfang bis Mitte eines Anfalles zunehmen, dann wieder bis zu seinem Ende abnehmen. Gegen die Zeit der Krise vermindert sich die Beweglichkeit erheblich; es finden sich immer mehr Spirochäten ohne Bewegung .... es nimmt die Eigenbewegung also mit der Virulenz der Spirille ab.“ Gegen Ende des Anfalls sieht man statt der typischen Spirochätenformen häufig „mehr gebogene Exemplare“ mit einfachen weiten Biegungen, mitunter fast geradegestreckt. Nach Enke hört zuerst die Vorwärtsbewegung auf, dann erst die rotierende. Auch C. Fraenkel (1907) gab an, daß Spirochäten aus späteren Infektionsstadien nur noch die Rotation zu zeigen pflegten. Das Aufhören der Bewegungen ist nicht stets gleichbedeutend mit Absterben der Spirochäten. Es kann sich eventuell um einen Zustand der „Starre“ handeln, aus dem die Spirochäten (durch Erwärmen u. dgl.) wieder beweglich gemacht werden können. (Eggebrecht).

Bezüglich des **Baues** der Spir. Obermeieri gibt die Lebenduntersuchung keinen wesentlichen Aufschluß. Der Körper erscheint meist homogen. Häufig sieht man im Spirochätenleibe stärker lichtbrechende Punkte hin- und hergleiten, die verschiedentlich als Kernsubstanz gedeutet worden sind. Dabei ist aber zu bedenken, daß durch die bei den Drehungen der Spiralen, namentlich auch beim Uebergang aus einer Bewegungsform in eine andere, zustandekommenden verschiedenen Lichtbrechungen in den Spirochäten derartige Gebilde leicht vorgetäuscht werden können.

Manche Autoren glaubten deutlich das Spielen einer undulierenden Membran beobachtet zu haben, durch deren Tätigkeit dann auch die Bewegungen der Spirochäten erklärt würden. Andere aber erkennen das Bestehen einer undulierenden Membran nicht an (Gross, Schellack u. a.). — Mitunter kann man (im Dunkelfeld) an einem der beiden spitz zulaufenden Enden einen geißelartigen Fortsatz (nach Doflein von etwa $^1/_6$ Körperlänge) schwach erkennen. Echte peritriche Geißeln hat an der lebenden Spirochäte noch niemand gesehen. — Die außerordentliche Flexibilität der Spirochäten läßt auf das Fehlen einer starren äußeren Membran schließen. Dagegen wird von vielen Autoren ein Periplast von fibrillärem Bau angenommen.

Die Spirochäten sind beim europäischen Rückfallfieber meist ziemlich zahlreich im Blute und liegen in den Präparaten teils einzeln, mitunter aber auch zu mehreren knäuelartig, namentlich gegen Ende des Anfalls zusammen. Die Knäuelbildung nimmt häufig im Verlaufe der Beobachtung zu. Solche bzw. ähnliche Zusammen-

ballungen (Agglomerationen) werden auch unter dem Einfluß spezifischen Serums beobachtet, ferner beim Aufbewahren von defibriniertem Blut im Eisschrank.

Die **Lebensdauer** der Spirochäten außerhalb des menschlichen Körpers (Lebensdauer im Körper s. S. 868) ist, wenn sie zweckmäßig aufgehoben werden, eine lange. Unter dem Deckglas bleiben sie, wenn gut abgeschlossen, tagelang lebend, im Eisschrank im defibrinierten Blut, in 2—5-proz. Natrium-citricum-Lösung wochenlang; dabei ist auch die Virulenz längere Zeit erhalten (nach Manteufel 6—8 Tage). Die Lebensfähigkeit in vitro ist nach Novy & Knapp abhängig von dem Stadium der Krankheit, in dem das Blut entnommen ist; am längsten blieben sie lebend im Anstiegblut, bis 37 Tage gesehen, nach 40 Tagen noch infektionstüchtig, am kürzesten ist die Lebensdauer der kurz vor der Krise entnommenen Spirochäten. Auf Blutagar sahen Novy & Knapp Recurrensspirochäten 30 Tage lang ohne Vermehrung lebend. Zabolotny hielt Spirochäten 2 Wochen lang im Serum von Nabelschnurblut am Leben; bis zum Schluß blieb dieselbe Beweglichkeit wie bei der Aussaat. — Interessant ist eine Beobachtung von Karwacki & Szokalski, nach der sich Spirochäten im Innern von Blutegeln vermehrt und über 100 Tage gehalten haben sollen. Auch schon vorher war von Pasternazki (1890) und Karlinski (1891) auf die Möglichkeit der Konservierung von Spirochäten in Blutegeln hingewiesen worden; sie hatten die Spirochäten allerdings nur 4 bzw. 10 Tage lang beobachtet.

Gegen Erwärmung sind die Spirochäten weniger widerstandsfähig. Nach C. Fraenkel (1907) ließ sich mit Blut, das $1/2$ Stunde lang auf 45^0 C erwärmt war, nicht mehr infizieren. Auch Pasternazki & Moczutkowsky hatten schon früher mitgeteilt, daß die Recurrenserreger bei 45 bzw. 48^0 C in einer halben Stunde zugrunde gingen.

Heydenreich kam auf Grund seiner Beobachtungen (Aufbewahrung in geschlossenen Glasröhrchen) zu folgenden Werten:

bei Zimmertemperatur	15,5—22° C	leben die Spirochäten	$2^1/_2$—14 Tage
„ normaler Körpertemperatur	37 —38° C	„ „ „	15—21 Stdn.
„ Fiebertemperatur	39,5—41,7° C	„ „ „	4—$12^3/_4$ „
„ hyperpyretischer Temperatur	42,5—46° C	„ „ „	$1^3/_4$—$3^1/_2$ „
„ Temperaturen um	0° C herum	„ „ „	9 Stdn. bis 3 Tge.
„ Frosttemperaturen	—10,5° bis —18,0°	„ „ „	8 Stunden

Außer der Temperatur und der Zeit der Entnahme ist natürlich auch die Aufbewahrungsart für die Dauer der Lebensfähigkeit der Spirochäten sehr wesentlich.

Novy (1906) erwähnte folgende Beobachtung: Während Trypanosomen in Kollodiumsäckchen in fließendem Wasser dialysiert rasch deutliche Plasmolyse zeigen und in 2—3 Stunden kaum mehr erkennbar sind, wobei das Blut seine Infektionskraft verliert, bleiben die Spirochäten unter gleichen Umständen 24 Stunden lang unverändert, behalten 5—6 Stunden lang sogar volle Beweglichkeit, und das Blut bleibt bis 24 Stunden infektiös.

Ueber das Verhalten der Spirochäten gegenüber chemischen Agentien siehe bei Schilling sowie Sobernheim.

b) **Untersuchung im gefärbten Ausstrich.** In den gefärbten Präparaten zeigt die Sp. Obermeieri die verschiedensten **Formen.**

Je nach der Art der Herstellung der Präparate, der Schnelligkeit des Eintrocknens, der Art der Fixierung präsentieren sich die Windungen. Sie erscheinen z. B. in schnell getrockneten Präparaten unregelmäßig und weit; die Spirochäte sieht dann peitschenschnurartig aus. Durch Osmiumfixierung abgetötete oder langsam abgestorbene Spirochäten (langsames Eintrocknen) zeigen viel häufiger die Spiralform mit gleichartigen Windungen. Der Form der Spirochäten in gefärbten Ausstrichen kommt, da sie in dieser Weise inkonstant und von Präpariermethoden abhängig ist, keine wesentliche morphologisch-differentialdiagnostische oder sonstige Bedeutung zu. Die Zahl der Windungen — auch diese kann von der Art der Herstellung der Präparate abhängen — schwankt zwischen durchschnittlich 5—10, manchmal weniger, oft auch mehr. Die Länge des Spirochätenfadens beträgt 10—40 μ (bei lang ausgezogenen Exemplaren), in der Regel etwa 15—20 μ; die Breite ca. $^1/_4$ μ. Die Spirochäten liegen meist einzeln zwischen den roten Blutkörperchen oder auch zu zweien und mehreren oft miteinander verschlungen. Die Knäuelbildung soll namentlich bei Störung der Zirkulation in schweren Fällen (z. B. beim biliösen Typhoid, bei Komplikationen mit Pneumonie und schwerem Ikterus) zustandekommen. Nicht immer ist die ganze Spirale gleichmäßig gefärbt; mitunter sieht man ungefärbte Stellen, die wie Unterbrechungen aussehen (— analog dem Achromatin von Krzysztalowicz & Siedlecki bei Pallida —). Von verschiedenen Autoren sind aber auch dunklere körnchenartige Einlagerungen im Spirochätenkörper beschrieben worden, die für Chromatin, also Kernsubstanz gehalten wurden. Mit Sicherheit ist jedoch eine jedesmalige Differenzierung in Plasma- und Kernsubstanz bei den Recurrenspirochäten noch nicht zu erzielen. Am plausibelsten ist die Annahme, daß die Kernsubstanz in Form von kleinsten, nicht einzeln erkennbaren Chromidien über den ganzen Spirochätenkörper fein verteilt ist. Eine Differenzierung in Ekto- und Entoplasma kommt bei den gewöhnlichen Färbemethoden nicht zum Ausdruck. Eine undulierende Membran oder ein Randfaden ist auch nicht zu erkennen. — Die Enden der Recurrensspirochäten erscheinen in der Regel zugespitzt. Die „geißelartigen Periplastfortsätze“ sieht man bei Giemsafärbung für gewöhnlich nicht. Dagegen lassen sie sich häufig ebenso wie mitunter die Andeutung einer undulierenden Membran — die aber nicht allgemein anerkannt wird — nach der Löfflerschen Geißelfärbemethode (s. Bd. I) und auch nach der Zettnowschen Methode (s. Bd. I) darstellen. Nach Schellack ist der nur an einem Ende nachzuweisende Endfaden etwa 5 μ lang; er hat mit der Bewegung nichts zu tun. — Nach der Methode von Zettnow sind — ähnlich wie von Borrel bei der Hühnerspirochäte und von Zettnow bei der afrikanischen Recurrens —, auch bei der russischen Recurrensspirochäte „seitenständige Geißeln“ dargestellt worden (C. Fraenkel 1908), die für die Bewegungsorgane gehalten wurden. Diese „peritriche Begeißelung“ wird aber von vielen Spirochätenforschern, namentlich den Zoologen (v. Prowazek, Hartmann u. a.) nicht anerkannt. Sie halten die Gebilde für Kunstprodukte, die bei der Vorbereitung der Spirochäten zur Geißelfärbung (durch mehrmaliges Auswaschen in Kochsalzlösung mit folgendem Zentrifugieren) entstehen. Es handele sich bei den nach der Zettnowschen Methode dargestellten Gebilden

(Tafel I, Fig. 9) um Auffaserung der Periplastfibrillen, durch Mazeration losgelöste Myophane, aber keine echten Geißeln. Nach v. PROWAZEK kann man sie auch nach Zusatz von Natr. taurocholicum darstellen. Wenn man sich die Arten der Bewegungen der Spirochäten, die S. 873 genauer analysiert sind, vergegenwärtigt, dann muß man zugeben, daß derartige Bewegungsformen durch seitliche Begeißelung schwerlich zu erklären sein dürften. — Weiter kann hier auf Morphologie und Stellung der Spirochäten im System nicht eingegangen werden (siehe bei SOBERNHEIM).

c) **Untersuchung im Schnittpräparat. Pathologische Anatomie.** Die Recurrensspirochäten, zuerst von BERTARELLI (1906) und MÜHLENS (1907) versilbert, erscheinen in gut gelungenen Silberpräparaten nach der Methode von VOLPINO-BERTARELLI oder LEVADITI als ziemlich derbe Spiralen, die, wesentlich dicker und häufig mit weniger dichten Windungen, ungleichmäßiger gestaltet sind als die des Treponema pallidum bei Syphilis. Die Spirochäten liegen in den Blutgefäßen mitunter in großen Mengen in Knäueln. Außerhalb der Blutgefäße und der blutbildenden Organe (Milz und Knochenmark) findet man bei intakter Gefäßwandung im Gewebe selbst für gewöhnlich keine Spirochäten; sie sind also offenbar keine Gewebsparasiten. LEVADITI & MANOUÉLIAN halten die Spirochätosen für eine Art Blutseptikämie. Befunde von scheinbarem, aktivem Eindringen in Zellen (Schnittpräparate) seien durch agonale Vorgänge zu erklären.

Der **Milz** scheint bei der Recurrensinfektion eine besondere Rolle zuzukommen. METSCHNIKOFF (1887) tötete Affen zu verschiedener Zeit nach eingetretener künstlicher Infektion. Dabei konnte gezeigt werden, daß zu Beginn des Anfalls in der Milz keine Spirochäten sind, daß sie daselbst hingegen kurz vor der Krise (wenn das Blut schon frei ist) sowie im Beginn der Apyrexie sich ausschließlich und recht zahlreich finden, teils frei, teils in Mikrophagen eingeschlossen. Diese Befunde sind auch von anderen bestätigt. So fand u. a. NIKIFOROFF in einer menschlichen Milz keine Spirochäten im Blut, wohl aber in den vergrößerten und nekrotisierten MALPIGHIschen Körperchen, sowohl frei als auch in Mikrophagen eingeschlossen (zitiert nach WLADIMIROFF). BERTARELLI konnte in einem tödlich verlaufenen Falle von europäischer Recurrens Spirochäten in Milz- und Leberschnitten nachweisen, teils intra-, teils extracellulär gelagert. Neben gut erhaltenen Spirochäten kann man nicht selten in den Zellen auch Spirochätenreste erkennen, namentlich in der Milz.

Die Milz zeigt bei der Sektion stets charakteristische schwere Veränderungen, die u. a. in neuerer Zeit von RABINOWITSCH, der die pathologisch-anatomischen Verhältnisse genauer studiert hat, charakterisiert sind, kurz als: 1) hämorrhagische Infarkte, 2) Karyorrhexis und 3) Fibrinausscheidung. Nach RABINOWITSCH treten die Spirochäten hauptsächlich herdweise auf, „und diese Herde entsprechen in der Milz immer den Stellen der Karyorrhexis und Fibrinausscheidung“. RABINOWITSCH beschrieb auch Nierenveränderungen als häufig. Die häufigen Befunde von leichten Veränderungen an der Herzmuskulatur, Schwellung und parenchymatöser Trübung in der Leber, eventuell Vorkommen von kleinsten nekrotischen Herden in der Leber haben nichts besonders Charakte-

ristisches. Der bei der Krankheit häufig zu beobachtende Icterus wird nicht durch Verlegung der Gallenwege, sondern durch hämatogene Ursache erklärt. Im Knochenmark finden sich manchmal Erweichungsherde, vielleicht direkt durch Spirochätenanwesenheit veranlaßt.

Die Ursache der pathologisch-anatomischen Veränderungen ist auch sonst in den Spirochäten und ihren Stoffwechselprodukten (Rabinowitsch), Toxinen oder Endotoxinen zu suchen. Weitere Studien in dieser Hinsicht sind aber noch notwendig.

Mühlens sah in nach Giemsa gefärbten Schnitten (S. 872) einzelne blaßblau gefärbte Spirochäten mit mehreren rötlichen körnchenartigen Einlagerungen (Chromatin?).

4. Entwicklung der Spir. Obermeieri.

Vermehrung. Ueber die Art der Vermehrung der Spirochäten im Tierkörper herrscht noch keine Einigkeit. Insbesondere manche der namhaftesten Zoologen, an der Spitze Schaudinn, Hartmann, v. Prowazek, Doflein, auch manche Bakteriologen, sprechen sich für die **Längs**teilung als gewöhnlichen agamen, also ungeschlechtlichen Vermehrungsmodus aus: Aus einem Spirochätenfaden entstehen durch Spaltung von einem nach dem anderen Ende hin 2 gleiche Exemplare, die dann nach dem Auseinanderklappen häufig noch einige Zeit lang durch einen feinen Verbindungsfaden zusammenhängen. Diese dünnen Fäden sind dann nach der Teilung als die feinen geißelartigen Periplastfortsätze zu erkennen, die also keine echten Geißeln darstellen. Nach Karwacki & Skokalski vermehren sich die mit Blut in den Darmtractus von Blutegeln gelangten Recurrensspirochäten größtenteils durch Längsteilung, im Menschenblut dagegen hauptsächlich durch Querteilung. — Fantham äußerte die Ansicht, daß hauptsächlich am Beginn und Ausgang der Infektion Längsteilung und auf der Höhe des Anfalls Querteilung stattfinde. — Andere, u. a. Koch, Novy & Knapp, Zettnow, C. Fraenkel, Schellack nahmen ausschließlich **Quer**teilung als Vermehrungsmodus der Recurrensspirochäten an, derart, daß sie sich in der Mitte (wie eine glühende Glasröhre) ausziehen, bis sie sich trennen. Norris, Pappenheimer & Flournoy (1905) sowie andere sahen auch Formen mit mehreren dünnen ausgezogenen Stellen. Gerade solche Formen werden auch als Beweis für die Querteilung angesehen.

Ruhe- und Dauerformen. Außer den typischen Spirochäten sieht man nicht selten zusammengekugelte oder aufgerollte Exemplare, die verschieden gedeutet worden sind, von manchen als Vorbereitungen zu **Dauerzuständen** (= Stadium der Zystenbildung), von anderen als Degenerations- bzw. **Absterbeerscheinungen.** Nach Krzysztalowicz & Siedlecki verlieren die zusammengerollten Spirochäten weder an Vitalität noch an Virulenz (Affenversuche). Schließlich werden auch **Körnchenstadien** (vgl. S. 895), aus denen sich wieder Spirochäten entwickeln können, nicht für unwahrscheinlich gehalten; und so soll selbst ein ultramikroskopisches Stadium existieren, das Berkefeldfilter passieren könne. Nach Novy & Knapp ergibt spirochätenhaltiges Blut (— bei amerikanischem Stamm probiert —), das mit 10 Teilen einer Lösung eines zitronensauren Salzes verdünnt und unter 25 kg Druck durch Berkefeldfilter gegangen ist, ein Fil-

trat, mit dem man weiße Ratten infizieren könne. Dem wird aber von anderer Seite widersprochen.

Die Annahme eines Latenz- oder Dauerstadiums der Recurrensspirochäten erscheint zwar sehr plausibel und geeignet, eine Erklärung für das zyklische Auftreten der Spirochäten zu geben. Da wir aber wissen, daß auch in den fieberfreien Intervallen noch Spirochäten im Körper (in Milz und Knochenmark) und selbst im peripheren Blut vorhanden sein können, so ist die Annahme eines besonderen Entwickelungszyklus nicht unbedingt notwendig für die Erklärung der Anfälle. So deutet z. B. Metschnikoff das Auftreten von Rückfällen durch neuerliche Vermehrung von resistenten, in der Milz durch Phagozytose nicht zerstörten Spirochäten. Auch nach Gabritschewsky sollen sich aus resistenteren, in inneren Organen zurückbleibenden Spirochäten (oder eventuell Sporen?) nach Verschwinden der „bakteriolytischen Substanzen“ im Blut wieder bei den Rückfällen neue Spirochäten entwickeln. Weiteres über diese und ähnliche Theorien ist bei Schilling, Immunität, nachzulesen.

Kultur. Eine gute, allgemeine brauchbare Kultivierungsmethode kennen wir noch nicht. Die im folgenden angeführten Züchtungsversuche kommen für alle Spirochätenarten in Betracht. Norris, Pappenheimer & Flournoy (1905) konnten angeblich in Menschen- und Rattenblut, dem zur Verhinderung der Gerinnung Natriumcitrat zugesetzt war, schon 24 Stunden nach Beimpfung mit wenigen Tropfen spirochätenhaltigen Blutes (Spir. Novyi) eine Vermehrung der Spirochäten feststellen. Auch glauben sie noch eine Vermehrung in zweiter, aber nicht mehr in dritter Generation gesehen zu haben. Vermehrung finde auch anscheinend in unverdünntem Citratblut von infizierten Ratten statt, das über Nacht bei Zimmertemperatur gehalten wurde; 6 Tage lang so aufbewahrtes Blut blieb infektionstüchtig.

Levaditi konnte Spirochäten (von afrikanischem Recurrens) in mit bei 70° erhitztem Affenserum gefüllten Kollodiumsäckchen, die mit einigen Tropfen infizierten Blutes beimpft waren, in der Tierbauchhöhle von Affen und Kaninchen züchten (Taf. I, Fig. 3 und 15, Taf. II, Fig. 7). Nach 6—7 Tagen ließ sich in den herausgenommenen Säckchen eine deutliche Spirochätenvermehrung feststellen. Weiterzüchtungen in Passagen und auch Tierimpfungen mit den kultivierten Spirochäten gelangen; die Virulenz war noch nach 8 Tagen erhalten. Diese Resultate konnten auch mit anderen Spirochätenarten bestätigt werden. Novy & Knapp erhielten in Säckchenkulturen nach Levaditi mit Ratten- und Kaninchenblut in der Kaninchenbauchhöhle keine Vermehrung, dagegen wohl, wenn sie in Säckchen unerstarrtes Rattenblut brachten, sofort beimpften und in die Rattenbauchhöhle versenkten. Weiterimpfungen alle 3—4 Tage gelangen, auch von solchen aus in defibriniertes Rattenserum: in 20 Passagen 68 Tage lang fortgezüchtet. Daraus, daß Novy & Knapp auch Kulturen in reinem Rattenserum (ohne Zellbestandteile) züchten konnten, schließen sie, daß eine Spirochätenvermehrung ohne intrazelluläres Stadium stattfinden kann. (Nach v. Prowazek nicht beweiskräftig.) — Die Levaditische Methode ist keine einfache und nicht für den täglichen Laboratoriumsbedarf geeignet. — Ueber den Nährboden von Duval & Todd siehe S. 896.

Schereschewsky gibt an, daß er in seinem für die Pallida-Mischkultur empfohlenen Nährboden (halbstarres Pferdeserum) die Spiro-

chäten 25 Tage lang lebend erhalten konnte. Eine Kultur konnte er niemals nach dieser Methode erreichen. [Auch Mühlens nicht bei Einbringen von Blut und Organstückchen infizierter Tiere in halbstarres Pferde- oder Kaninchenserum (nicht publiziert).]

5. Natürliche Uebertragung.

Schon ältere epidemiologische Beobachtungen, namentlich in Rußland, hatten vermuten lassen, daß **Kontakt** als gewöhnlicher Uebertragungsmodus auszuschließen sei. Immerhin sind nach den Beobachtungen von Manteufel (bestätigt u. a. von Gozony, 1911) Infektionen durch die Haut, selbst bei unverletztem Oberflächenepithel möglich, wenn z. B. bei Tiersektionen kleine spirochätenhaltige Blutströpfchen unbeachtet irgendwo auf Haut oder Schleimhaut, z. B. im Nagelfalz liegen bleiben. Nach Nattan-Larrier passieren Recurrensspirochäten leicht und schnell die unverletzten Hautdecken weißer Ratten, wenn diese dünn und gefäßreich sind. Nach Gozony sind auch die Schleimhäute des Verdauungskanals sowie die Conjunctiva von Mäusen für Spirochäten durchgängig, ebenso die unverletzten Schleimhäute der Genitalien.

Eine ganze Reihe von heftigen Laboratoriumsinfektionen mit allen Recurrensarten sind bekannt, die wahrscheinlich zum Teil wohl durch Infektion bei Verletzungen, zum Teil möglicherweise durch die unverletzte Haut zustande gekommen sind, manche vielleicht auch durch Zecken, nach Manteufel durch Rattenläuse. Bashenoff infizierte sich infolge einer Verletzung am Finger durch ein frisch mit Spirochätenblut bestrichenes Deckglas: nach 7 Tagen beginnend 2 Anfälle. — Auch Infektionen bei Sektionen kommen vor. Solche Erfahrungen mahnen zur äußersten Vorsicht beim Experimentieren mit Recurrensspirochäten (Tragen von Gummihandschuhen usw.).

Brumpt, der bei einem Affen (Zeckenfieber-)Spirochäten im Menstrualblut fand, nimmt an, daß auch eine Recurrens-Uebertragung per coitum möglich sei. Mackie konnte sogar das Bombay-Spirillenfieber durch wiederholte Nadelstiche von kranken auf gesunde Affen und selbst durch Fütterung mit infiziertem Blut übertragen. Auch Rabinowitsch (1907) vermutete auf Grund von Tierversuchen die Möglichkeit einer Infektion per os beim Menschen. — Nicht Blut enthaltende Se- und Exkrete von Kranken spielen offenbar bei der Uebertragung keine Rolle.

Die direkten mechanischen Ueberimpfungen von Recurrensspirochäten bilden aber zweifellos nicht die übliche natürliche Uebertragungsart. Vielfach sind für das europäische Rückfallfieber, so namentlich von Tiktin & Karlinsky **Wanzen** (Cimex lectuarius) als die Ueberträger beschuldigt worden. Tiktin konnte zunächst in Wanzen, die er aus Matratzen von Recurrenskranken gesammelt hatte, Spirochäten konstatieren, ebenso in künstlich mit Recurrensblut von Kranken gefütterten Wanzen, selbst noch nach 72 Stunden. Mit dem Mageninhalt solcher Wanzen gelang es, einen Affen künstlich zu infizieren. — Zwei Uebertragungsarten wurden für möglich gehalten, nämlich unmittelbare direkte Ueberimpfung des an den Bißwerkzeugen haftenden spirochätenhaltigen Blutes oder indirekte Uebertragung infolge Zerquetschens der Wanzen während des Stechens auf der Haut und dabei Einimpfen der Spirochäten, eventuell in Kratzwunden. Auch wäre eine Entwickelung in der Wanze

denkbar gewesen. Während KLODNITZKY sich auch im Sinne der TIKTINschen Wanzentheorie aussprach (sah in Wanzen knäuel-, filz- oder haarflechtenförmige Fäden, ähnlich denen von KOCH in Zecken, s. S. 897) und C. FRAENKEL ebenfalls an die Wanzenübertragung zu glauben schien, konnten SOFER und RABINOWITSCH (Versuche an sich selbst und anderen Menschen) sowie BREINL, KINGHORN & TODD, NUTTAL, MANTEUFEL, SCHELLACK, MÖLLERS u. a. (Tierversuche) keine experimentelle Wanzenübertragung feststellen. NUTTAL hielt die beschriebenen Entwicklungsformen KLODNITZKYS für Wanzenspermatozoen.

MACKIE hatte im Jahre 1907 schon in Indien die Ansicht ausgesprochen, daß **Kleiderläuse** die Ueberträger des indischen Recurrens seien (vgl. S. 914). Im selben Jahre kam MANTEUFEL unabhängig davon bei seinen Untersuchungen im Kaiserl. Gesundheitsamt, Berlin, zu dem gleichen Resultat. Er hielt Pediculi capitis und vestimentorum für die Ueberträger des europäischen Rückfallfiebers, nachdem er die Möglichkeit der Uebertragung im Tierversuch durch Rattenläuse (Haematopinus spinulosus) in 43—47 Proz. der Fälle nach 6—8 Tagen Inkubation gezeigt hatte. MANTEUFEL konnte die Spirochäten nur bis 28 Stunden im Mageninhalt der Läuse nachweisen (nach SERGENT in Menschenläusen bis 6 Tage). Die Uebertragung erfolge durch den Saugakt, bei dem Spirochäten aus dem Magendarmkanal in die Bißwunde entleert würden. Die Haematopini scheinen demnach nicht lange infektionstüchtig zu bleiben, vielleicht die Pediculi länger. Mit Rattenflöhen und -wanzen gelang keine Uebertragung; auch nicht mit Urin oder Faeces recurrenskranker Ratten. — Die Uebertragungsmöglichkeit durch Läuse wird auch durch neuere experimentelle Untersuchungen (z. B. R. O. NEUMANN), namentlich aber aus Rußland bestätigt und läßt sich auch gut mit den bekannten epidemiologischen Tatsachen in Einklang bringen. GRAHAM SMITH hat allerdings (1910) berichtet, daß ihm die experimentelle Recurrensübertragung durch Läuse weder bei Tieren noch auf Menschen gelungen sei. Dagegen teilten SERGENT & FOLEY gelungene Recurrensübertragung in Süd-Oran durch Läuse auf Affen mit (s. S. 907). KUHN & SCHUBERG gaben an, daß ihnen eine direkte Uebertragung durch Stallfliegen gelang. R. O. NEUMANN und MANTEUFEL konnten auch europäische Recurrensspirochäten bei Ratten durch Ornithodorus moubata übertragen. DÖNITZ äußerte 1905 die Ansicht, daß auch vielleicht für die Uebertragung des europäischen Recurrens eine Zecke, Argas persicus, in Frage komme.

SCHELLACK (1909) konnte mit Argas reflexus bei Tieren die Spirochäten nicht übertragen.

Intrauterine Uebertragungen beim Menschen sind vereinzelt berichtet, zuerst von SPITZ (1897), gehören aber zu den Seltenheiten. Nach NATTAN-LARRIER (1911) scheinen die Recurrensspirochäten in 80 Proz. der Fälle von der Mutter auf den Foetus überzugehen; Zahl der durch die Placenta zum Foetus gelangenden Spirochäten gering; Virulenz abgeschwächt.

6. Tierexperimentelle Uebertragungen.

Die Möglichkeit der Uebertragung der Spir. Obermeieri auf **niedere Affen** war schon von VAN DYK, CARTER, LEWIS (zit. bei EGGEBRECHT) und R. KOCH im Jahre 1879 gezeigt worden. CARTER

hatte bei 21 Impfungen 71 Proz. positive Resultate. Viele Autoren, namentlich der älteren Zeit, berichteten, daß sich andere Tiere nicht infizieren ließen, so insbesondere nicht (zit. nach Wladimiroff) Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen (Obermeier); Mäuse, Kaninchen, Schafe, Schweine (Carter); Esel, Katzen, Füchse, Tauben, Hühner und Raubvögel (Karlinski); Pferde und Gänse (Gabritschewskys ältere Versuche) usw. Im Gegensatz dazu gelingt die Infektion vieler niederer Affenarten „mit Leichtigkeit und Sicherheit“ (R. Koch). Brauchbare Impftiere sind die meisten Arten der Familie der Schmalnasen (Catarrhinae), und zwar: Semnopitheken, Makaken, Cercopitheken und Cercocebus sowie Cynopitheken und Cynocephalus. — Die Uebertragung geschieht durch subkutane, intraperitoneale oder intravenöse Injektion von spirochätenhaltigem Material. Die Affen erkranken dann nach einer Inkubation von 2—4 Tagen ziemlich plötzlich, anscheinend unter heftigen Schmerzen mit einem Fieberanfall, in dem die Spirochäten sich ähnlich wie beim menschlichen Anfall verhalten. Meist sind die Anfälle kurz, 6—86 Stunden sind als Dauer angegeben; Durchschnittsdauer $1^1/_2$ bis 3 Tage. Relapse sind bei Affen angeblich selten; nach Carter kommt auf 8 Impfungen nur 1 Relaps. Sie verlaufen meist kurz und milde.

R. Koch fand bei den auf der Fieberhöhe getöteten Affen zahlreiche Spirochäten in den Organen, so in Gehirn, Lungen, Leber, Haut, Nieren und Milz, offenbar in Zusammenhang mit dem Blute. (Vergl. auch S. 869 Metschnikoff.)

Während lange die Resistenz aller andern Tierarten (außer Affen) gegen Spir. Obermeieri als ein Charakteristikum für die europäischen Recurrensspirochäten galt, konnte zunächst gezeigt werden, daß sich auch **Ratten** und **Mäuse** nach vorherigen Passagen der Spirochäten durch Affen infizieren ließen. (Fülleborn & Mayer u. a.) — Gabritschewsky (1906) konnte ferner Mäuse infizieren, wenn er (von Menschen) mindestens $^1/_4$—$^1/_2$ ccm Blut intraperitoneal einspritzte. Die Spirochäten waren schon nach 24 Stunden im Schwanzblute und verschwanden dann in 1—2 Tagen, ohne wiederzukommen, worauf die Tiere sich erholten. Bei Ratten waren die Infektionen schwächer; Passagen versagten meist. Auch bei Meerschweinchen gelang eine Infektion nach intraperitonealer Einspritzung von 2 ccm Menschen-Spirochätenblut bei gleichzeitiger subkutaner Injektion von 1—1,5 ccm Tinct. Opii simpl. — Rabinowitsch konnte auch junge Ratten und Mäuse mit virulenten Stämmen infizieren. Und C. Fraenkel (1907) gibt an, daß ihm leicht die Verimpfung auf Hamster, Ratten und weiße Mäuse gelang; es entstand eine leichte Infektion, worauf die Spirochäten bald wieder verschwanden, ohne zu rekurrieren; sie waren offenbar weniger virulent als die tropischen Arten. Nach Jahresfrist (1908) hatte sich jedoch die Virulenz für Ratten und Mäuse durch die Passagen wesentlich gesteigert. Auch von verschiedenen anderen Autoren ist eine derartige Virulenzsteigerung angegeben. In vielen Laboratorien (so auch im Hamburger Tropeninstitut) werden jetzt die Laboratoriumspassagen in Mäusen oder Ratten gehalten.

Ueberstehen einer einmaligen Infektion verleiht den Tieren eine gewisse relative Immunität, aber nur gegen die Spir. Obermeieri, nicht gegen Spir. Duttoni oder Novyi.

III. Immunität und Chemotherapie.

Ebensowenig wie bei Tieren tritt nach Ueberstehen der Krankheit bei Menschen (Reinfektionen schon nach $1^1/_4$—6 Monaten möglich) eine absolute Immunität ein, wie es für die Affen schon CARTER und KOCH gezeigt hatten. Nach JARUSSOW waren in der Moskauer Epidemie vom Jahre 1908 ein Drittel aller Erkrankten Reinfizierte. Genaueres über die Immunitätsverhältnisse, Immunisierungsverfahren und Chemotherapie ist bei SCHILLING im Kapitel Immunität berichtet.

Hier seien nur einige der Theorien, die das Verschwinden der Spirochäten zu erklären versuchen, sowie spezifische Eigenschaften des Serums, soweit sie für die Differenzierung von anderen Spirochätenarten wichtig sind, kurz erwähnt. Eine ältere Theorie (LEBERT, HEYDENREICH u. a.), nach der die Spirochäten infolge der Wirkung erhöhter Temperatur zugrunde gehen sollen, hat kaum noch Anhänger. — Von manchen Autoren wird das Verschwinden der Spirochäten im Organismus durch die Wirkung von „spirochätolytischen“ Stoffen oder dgl. im Blutserum erklärt. Auf Grund der Beobachtung, daß Serum von Recurrenskranken einen zerstörenden Einfluß auf die Spirochäten ausübt, hat GABRITSCHEWSKY folgende Theorie aufgestellt: Durch das Auftreten von „bakteriolytischen“ Substanzen im Blut (wahrscheinlich aus polynukleären Leukozyten) werden die Spirochäten zum Schwinden gebracht. Kurz vor der Krise nähmen jene Substanzen schnell an Menge zu. — Dieser „Bakteriolysintheorie“ stimmen auch manche andere Forscher, z. B. SCHELLACK (1907) bei; der Phagozytose komme nur eine sekundäre Bedeutung zu. — Demgegenüber nehmen METSCHNIKOFF, LEVADITI und andere an, daß die Zerstörung der Spirochäten durch **Phagozytose,** hauptsächlich in der Milz erfolge. U. a. widerspricht auch RABINOWITSCH der Phagozytentheorie heftig; er ist im Gegenteil der Ansicht, daß „in den Gewebszellen und Leukozyten die eingedrungenen Spirochäten einen Schutz gegen die schädlichen Einwirkungen des Blutes finden“. Sobald diese aufhören, finde eine neue Vermehrung statt. — Ueber die Erklärung des Wiederauftretens der Spirochäten bei den Relapsen siehe auch S. 879.

Das Serum von kranken Menschen und Tieren gewinnt agglutinierende bzw. **agglomerierende** Eigenschaften, aber nur gegenüber dem eigenen Stamm.

Außerdem kann aber auch noch die **Komplementbindungsreaktion** zur Differenzierung von Spirochätenstämmen herangezogen werden, aber nur beim Menschenserum. Nach KOLLE & SCHATILOFF finden sich die komplementbindenden Stoffe allerdings erst nach dem 2. Anfalle im Serum, und die Reaktion gestatte alsdann nicht nur die Differenzierung der verschiedenen Typen beim Menschen, sondern selbst die nachträgliche Diagnose. — KORSCHUN & LEIBFRIED gaben an, daß sie in über 50 Proz. auch mit Luesantigen Komplementbindung bei Recurrensserum erhielten.

IV. Bekämpfung.

Die Bekämpfung muß sich richten gegen die Spirochäten im Menschen und in den Zwischenträgern. Im menschlichen Blutkreislauf können wir sie mit der neueren Arsen-, insbesondere Salvarsan-

Therapie sicher vernichten (s. Schilling). — Für eine energische Bekämpfung des Rückfallfiebers in Rußland sind in den letzten Jahren besonders Lewaschoff (1909) und Fehrmann (1910) eingetreten. Beide fordern eine Reorganisation des in Rußland so sehr verbreiteten Nachtasylwesens, Errichtung von Desinfektionskammern für die Kleiderdesinfektion. Dazu eignete sich besonders gut die Desinfektionskammer „Helios" (System Siefeldt, St. Petersburg). — Bei der Desinfektion von Räumen (Vernichtung der blutsaugenden Ektoparasiten) bewährte sich strömender Wasserdampf, der in einem tragbaren Kessel entwickelt und mittelst eines Gummischlauches gegen Wände, Betten usw. gerichtet wurde. — Pediculi capitis ließen sich durch Bestäuben der Kopfhaut mit Xylol entfernen (Vorsicht wegen Feuersgefahr, Gesicht schützen); nachher Abwaschen mit warmem Seifenwasser.

Literatur.

In dem Verzeichnis ist nur die in der Abhandlung speziell herangezogene Literatur aufgeführt. Bezüglich der älteren Literatur sei auf die gute Zusammenstellung von Murchison „Die typhoiden Krankheiten" 1867 (Literatur bis 1865), ferner E. Eggebrecht, Febris recurrens in: Nothnagel, Spezielle Pathologie und Therapie, Wien 1902, III. Band, 1. Teil verwiesen. Weiterhin siehe: Wladimiroff, Rückfallfieber in: Kolle-Wassermann, 1. Auflage und Sobernheim, Recurrensspirochäte in Kolle-Wassermann, 1907, 1. Erg.-Bd.

Albrecht, R., Deutsch. Arch. f. klin. Mediz., Bd. 29, **1881** und St. Petersb. med. Wochenschr., **1878**, **1879**, **1880** und **1884**.
Anastasiades, S. J., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 47, H. 4, **1908**.
Bashenoff, Hospitalzeit. Botkins. **1892**.
Bertarelli, E., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41, H. 4, **1906**.
Binschtock, W. J., Festschr. zu Ehren Metschnikoffs, **1909**; herausgegeben von Journ. prakt. Med.
Breinl, Kinghorn & Todd, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 42, H. 6.
Brumpt, Bull. de la soc. p., T. 1, Nr. 9, **1908**.
Carter, H. V., Deutsche med. Wochenschr., **1879**.
— Med. chirur. transactions, **1878** u. **1880**.
Christian, H. A., Arch. of internat. Med., Vol. 7, Nr. 1, **1911**.
Dempwolff, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**, S. 435.
Dönitz, W., Vortrag vom 25. XI. **1905**. Bericht der Senckenbergischen naturf. Gesellschaft, Frankfurt a. M., **1906**.
Doflein, F., Lehrbuch der Protistenkunde. Jena, Fischer, **1911**.
Dutton, E. J., & Todd, J. L., Brit. med. journ., 11. XI. **1905**, Nr. 2341. Ferner: Thomps. Yates and Johnston Lab. Rep., Vol. 6, 2, **1905**.
Eggebrecht, E., in Nothnagel, Spez. Pathol. und Therapie. Wien, A. Hölder, **1902**.
Engel, F., Berl. klin. Wochenschr., **1873**.
Fantham, H. B., & Porter, Proc. Roy. soc., **1909**, Vol. 81, p. 500.
Fehrmann, E., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1910**, H. 21.
Fischer, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 46, H. 8, **1908**.
Fraenkel, C., Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 5.
— Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 22.
— Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 47, H. 3 und 4, **1908**.
Fülleborn, F., & Mayer, M., Med. Klinik, **1907**, Nr. 17.
Gabritschewsky, G., Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 10, **1896**.
— La médecine moderne, **1896**, Nr. 59.
— Russ. Arch. f. Path., klin. Med. u. Bakter., Bd. 2, **1896** und Bd. 5, **1898**.
— Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 23, **1898**.
— Sekt. f. Bakt. d. Kais. Ges. f. Naturkunde etc. in Moskau, 4. III. 1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 39, S. 397, **1906**.
Giemsa, G., Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 1751; **1910**, S. 559.
— Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 2476.
Goldfarb, Med. Record, Vol. 73, Nr. 11, **1908**.
Gottberg, Arch. f. Hyg., Bd. 65, H. 3 und 4, **1908**.

Gozony, L., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 57, H. 6, 1911.
Griesinger, Virch. Handb. der spez. Path. und Therap., 2. Aufl., Bd. 2, Abt. II.
Günther, Fortschr. d. Mediz., 1885, III, Nr. 23.
Heydenreich, L., Berlin, A. Hirschwald, 1877.
Hoedlmoser, C., Heilkunde, Bd. 27 (Neue Folge, Bd. 7), 1906.
Hoefer, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 50, H. 3, 1909.
Jarussow, S., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 72, 1911.
Karlinski, J., Fortschr. Mediz., 1890 und 1891.
Karwacki & Szokalski, Compt. rend. soc. Biol., T. 68, p. 228, 286, 449, 1910.
Kieseritzky, Wien. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 25.
Klodnitzky, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 45, H. 2, 1908.
Koch, R., Deutsche med. Wochenschr., 1879, Nr. 16, 27 und 30.
— Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1881.
— Deutsche med. Wochenschr., 23. XI. 1905.
— Berl. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 7.
Kolle, W., & Schatiloff, P., Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 27.
Korschun, S., & Leibfried, Deutsche med. Wochenschr., 1909, S. 1179.
Krzysztalowicz & Siedlecki, Bull. de l'acad. des sciences de Cracovie, März 1908.
Kuhn, Ph., & Schuberg, 4. Tagung der Freien Vereinigung f. Mikrob. in Berlin 1910. Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, 1910, Beiheft.
Laptschinsky, Centralbl. f. d. med. Wissensch., Berlin 1875.
Lebert, H., v. Ziemssen's Handbuch, Bd. 2, 1, 1876.
Leporsky, N. J., Russky Wratsch, 1909, Nr. 36.
Levaditi, C., Compt. rend. acad. d. scienc., 6. V. 1906.
Levaditi & Manouélian, Compt. rend. soc. Biol., T. 61, Nr. 36, 1906.
Levaditi, C., & Stanesco, Compt. rend. soc. Biol., T. 67, 1909.
Lewaschoff, W. A., Festschr. zu Ehren Metschnikoffs, herausg. von Journ. prakt. Med., 1909.
Mackie, Lancet, 1907, Nr. 4396.
— Brit. med. journ., 14. XII. 1907.
Mamurowski, Med. Rundschau (russ.), Bd. 37, Nr. 2, 1892 und Russ. med. Obozrenie, 1893.
Manteufel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 27, H. 2, 1907 und 14. internat. Kongr. f. Hyg. u. Demogr., Berlin, Sept. 1907.
— Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 29, Heft 2, 1908.
— 2. Tagung der Freien Vereinigung f. Mikrobiol., Berlin, Juni 1908.
— Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, S. 117, 1908 (Beiheft).
— Ref. Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 48.
Metschnikoff, E., Virch. Arch., Bd. 109, 1887.
— Fortschr. Med., 1888.
— Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 10, 1896.
Moczutkowsky, Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1876, Nr. 11.
— Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 24, 1879 und Bd. 30, 1882.
Moellers, B., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 58, S. 277.
Mühlens, P., Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, S. 683, 1907.
— Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 57, S. 411, 1907.
Münch, Moskauer ärztl. Anz., 1874.
Nattan-Larrier, L., Bull. de la Soc. path. ex., 1909, Nr. 5.
— — Compt. rend. Soc. Biol., T. 70, S. 266, 335 u. 359, 1911.
Neumann, R. O., Naturhist. Verein zu Heidelberg, 15. XII. 1908. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 9.
Nikiforoff, M., Wratsch, 1887. Zieglers Beiträge, Bd. 12, 1892.
Norris, Pappenheimer & Flournoy, 7. Jahresvers. d. Ges. amerik. Bakt. in Michigan, 28. u. 29. XII. 1905. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, S. 324, 1906.
Novy, F. G., Journ. of the Amer. med. assoc., 13. I. 1906, Nr. 26.
Novy, F. G., & Knapp, Brit. med. journ., 1906, Nr. 2396.
— — Journ. of the Americ. med. assoc., 29. XII. 1906.
— — Ann. Labor. Michigan. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 40, 362, 1907.
Nuttall, G., Parasitologie, 1908, Nr. 2.
Obermeier, O., Berl. klin. Wochenschr., 1868, Nr. 29 u. 30.
— Virchows Arch. Bd. 47, 1869.
— Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1873, Nr. 11.
— Berl. klin. Wochenschr., 1873, Nr. 32—36.

Pasternazki, F., Russ. Wratsch, 1890.
Proescher & White, Journ. of Amer. Ass., 1907, Nr. 24.
v. Prowazek, S., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 46, H. 3, 1908.
Rabinowitsch, M., Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 44 u. 45.
— Münch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 20.
— Virch. Arch., Beiheft zu Bd. 194, 1908.
— Virch. Arch., Bd. 198, H. 2, 1910.
Remesow, Th. N., Münch. med. Wochenschr., 17. X. 1911.
Ross, P. H., & Milne, A. D., Brit. med. journ., 1904.
Ross, Ph., Journ. of Trop. Med., 1906, Nr. 4.
Schellack, C., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 27, H. 2, 1907.
— Ebenda, Bd. 30, H. 2, S. 351, 1909.
Schereschewsky, J., Deutsche med. Wochenschr., 1910, S. 1217.
Schilling, Claus, Rückfallfieber. Menses Handbuch d. Trop.-Krankh., 1. Aufl., Leipzig, J. A. Barth.
Schtschegolew, M. G., Russky Wratsch, 1908, Nr. 23.
Sergent, E., & Foley, Bull. Soc. path. exot., T. 1, 1908.
Smith, G. U., Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 24, p. 374, 1910.
Sobernheim, G., In Kolle-Wassermann, 1. Erg.-Bd., 1907.
Sofer, L., Therap. Monatsh., 1908, H. 4.
Spitz, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 26, 1880.
Svenson, N., Münch. med. Wochenschr., 28. XI. 1911.
Tictin, J., Med. Rundschau (russ.), Bd. 40, 1893; Bd. 46, 1896; Bd. 47, 1897.
— Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 15, 1894 und Bd. 21, 1897.
Uhlenhuth & Haendel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, H. 1, 1907.
Weigert, K., Berl. klin. Wochenschr., 1873 und 1874.
— Deutsche med. Wochenschr., 1876.
Wladimiroff, A., In Kolle-Wassermann, Bd. 3, 1903.
Wunderlich, Arch. f. Heilkunde, Bd. 10, 1869 und Volkmanns Vortr., Nr. 21.
Zabolotny, D. K., Festschr. z. Ehren Metschnikoffs, herausg. von Journ. f. prakt. Med., 1909.
Zettnow, E., Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 10.

C. Das biliöse Typhoid (Recurrens septica).

Das sogenannte biliöse Typhoid wurde lange für eine selbständige Krankheit gehalten. Die pathologisch-anatomischen und klinischen Beobachtungen, namentlich von Griesinger (1853) in Aegypten, die von anderen bestätigt wurden, sowie der Nachweis von Spirochäten (Moczutkowski, Heydenreich, Lubimoff u. a.) zeigten aber die Zugehörigkeit der Krankheit zum Recurrens. Moczutkowsky sah nach Uebertragung von Blut eines an biliösem Typhoid leidenden Kranken auf einen Gesunden bei diesem eine einfache typische Recurrens-Erkrankung entstehen. — Im Gegensatz zu den Genannten hält Rabinowitsch (1908) das biliöse Typhoid nicht für eine Recurrensform, sondern für eine Krankheit sui generis; dafür spreche auch die Verschiedenheit der pathologisch-anatomischen Veränderungen.

In unseren nördlichen Breiten ist das biliöse Typhoid während der früheren Recurrensepidemien seltener beobachtet worden als in den wärmeren, südlichen Ländern, in denen selbst reine Epidemien von biliösem Typhoid vorgekommen sind (Griesinger). Insbesondere sind solche Erkrankungen berichtet aus Aegypten und den Staaten an der Mittelmeerküste, ferner von der Küste des Schwarzen Meeres u. a. m. — Beide Krankheiten (Recurrens und biliöses Typhoid) treten im allgemeinen unter denselben lokalen Bedingungen auf, häufig in Epidemien nebeneinander; auch kann man Uebergänge zwischen beiden beobachten (Eggebrecht).

Die **klinischen Erscheinungen** sind die einer schweren septischen Erkrankung, deren Hauptsymptome — häufig nach Beginn wie bei unkompliziertem Recurrens — folgende sind: Schwere Allge-

meinerscheinungen bei hohem Fieber: heftige Gliederschmerzen, bald auftretender starker Ikterus, schneller Kräfteverfall, Somnolenz, Hämorrhagien verschiedenster Art, insbesondere auch im Magendarmkanal, bedeutende schmerzhafte Milz- und Leberschwellung. Der Fieberverlauf weicht meist von dem des typischen Rückfallfiebers ab; er ist mehr septischer Art. In den meisten Fällen (nach Griesinger 60—70 Proz.) ist der Ausgang tödlich; manchmal erfolgt der Exitus schon gleich in den ersten Tagen, häufig aber auch erst in 5—14 Tagen.

Pathologisch-anatomisch finden sich: Ausgebreitete Ekchymosen und Blutungen in den inneren Organen, teilweise auch in der Haut; Abszedierungen, besonders in der stark vergrößerten Milz und Leber, Icterus gravis, Drüsenschwellungen, mitunter akute Atrophie der Leber, die nach Erichsen aber auch bei akutem und schnellem Verlaufe der einfachen Recurrensinfektion beobachtet werden kann.

Ueber die bei der Krankheit nachweisbaren **Spirochäten** ist nicht viel Besonderes zu bemerken. Heydenreich fand zweimal im Blute von Kranken mit schnellem Puls und kalten Gliedmaßen (Zirkulationsstörungen) Knäuelbildung, Spirochäten-Agglomerate im peripheren Blut.

Ueber die **Deutung** der schweren Erscheinungen beim biliösen Typhoid herrscht noch keine Uebereinstimmung. Manche Autoren nehmen an, daß nach dem Eindringen der Recurrensspirochäten „andere, und zwar verschiedene septische Bakterien zur Entwickelung und Wirkung gelangen" (Lubimoff, Eggebrecht). — Corneil & Babes (zit. bei Eggebrecht) folgerten aus ihren Versuchen und Beobachtungen, „daß andere Mikroben das biliöse Typhoid als das Recurrensfieber bedingten". Sie brachten einen „dem Bakterium der Kaninchensepsis ähnlichen" Mikroorganismus in Beziehung zur Krankheit; außerdem sollten noch andere Bakterien eine Rolle mitspielen. Wladimiroff ist anderer Ansicht: „Daß gegebenen Falles bei der Infektion außer den Spirochäten andere Krankheitserreger gleich mit übertragen werden, ist kaum anzunehmen." Dem widerspreche der Versuch Moczutkowskys (s. vorher). Eher sei der modifizierende Faktor in den Erkrankenden selbst zu suchen. „Ob als solche Faktoren bereits bestehende zirrhotische und syphilitische Leberveränderungen (Münch), katarrhalische Zustände des Verdauungstraktus (v. Ziemssen, Litten) oder Vergesellschaftung mit irgendwelchen im Organismus vorhandenen pathogenen Mikroorganismen anzusehen sind, bleibt noch dahingestellt. Jedenfalls scheinen für die letztere Möglichkeit zu sprechen: die atypische Fieberkurve, der hämatogene Ikterus, das frühe Auftreten von Petechien und Ekchymosen, die multiplen Drüsenschwellungen, die Abszedierung der Milzherde usw."

Hödlmoser hält die Krankheit für den Ausdruck einer Mischinfektion; Lichtheim bezeichnet sie als „maligne Fälle von Recurrens mit Ikterus".

Literatur.

Corneil & Babes, Les bactéries II; zit. bei Eggebrecht.
Eggebrecht, In Nothnagels Spezielle Pathol. u. Therapie, Wien **1902**, Bd. 3, Teil 2.
Erichsen, St. Petersb. med. Zeitschr., **1875**.

Griesinger, Arch. f. physiol. Heilkunde, Bd. 12, 1853, und Virchows Handb. d. spez. Pathol. u. Therap., 2. Aufl., Bd. 2, 2.
Heydenreich, Klin. u. mikrosk. Unters. etc. Berlin 1877, und St. Petersb. med. Wochenschr., 1876, Nr. 1.
Hödlmoser, Das Rückfallfieber. Würzburger Abhandlungen. Würzburg 1906, A. Stubers Verlag.
Lichtheim, Deutsche Klinik, Bd. 2.
Lubimoff, N., Virchows Arch., Bd. 98 und Wratsch, 1884, Nr. 14 u. 15.
Moczutkowsky, Centralbl. f. d. med. Wissenschaften, 1876, Nr. 11 und Med. Centralbl. 1876, Nr. 14.
Rabinowitsch, M., Virch. Arch., Beiheft zu Bd. 194, 1908.
Wladimiroff, In Kolle-Wassermann, Bd. 3, 1903.

D. Das mittelafrikanische Rückfallfieber.

Synonyma: Tick fever (Livingstone); Zeckenfieber, African tick fever, Afrikanischer Recurrens (Koch).

I. Klinik.

Geschichtliches und Epidemiologie.

Livingstone hatte bereits im Jahre 1857 eine „human tick disease“ aus Portugiesisch-Südafrika beschrieben. Die Uebertragung der in ihrem Wesen damals noch nicht ergründeten Krankheit durch Zecken wurde also von den Eingeborenen bereits seit Jahrzehnten vermutet. — Seit einem Dezennium sind im Deutsch-Ostafrikanischen Schutzgebiete bereits Spirochätenfieber nachgewiesen worden. Nach Glatzel (1906 publ.) sollen in Deutsch-Ostafrika die ersten Recurrensfälle im Jahre 1901 festgestellt worden sein. Brückner (in Tabora, s. Schutztruppenbericht 1903/04) und Werner in Daressalam (s. Menses Archiv 1903, S. 58) hatten ziemlich gleichzeitig und unabhängig voneinander anfangs 1902 in Deutsch-Ostafrika Spirochäten im Blute von Kranken mit rekurrierendem Fieber gesehen, aber damals die Krankheit noch nicht als endemisch und auch nicht die Zeckenübertragung erkannt. Im Jahre 1903/04 (s. Schutztruppenbericht) wurde eine ausgedehnte Karawanenstraßen-Epidemie an der Straße Daressalam-Tabora-Muanza festgestellt. Später (im Jahre 1906) äußerte Werner auf Grund von Literaturstudien und seiner früheren Beobachtungen die Ansicht, daß die Epidemie, die im Jahre 1901/02 zuerst unter eben angekommenen Sudanesen auftrat, damals auf dem Boden einer alten Epidemie (nicht von Sudanesen eingeschleppt) entstanden sei und im weiteren Verlauf zu einem epidemieartigen Anwachsen unter den Eingeborenen bis nach Uganda hin geführt habe, also verschleppt worden sei durch die bei der Ankunft an der Küste infizierten Sudanesen. R. Koch (1905) hatte schon vorher die Ansicht ausgesprochen, daß die Krankheit in Deutsch-Ostafrika in weiter Ausdehnung „seit jeher endemisch“ sei. In dem Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete 1903/04 sind auch Mitteilungen über Erkrankungen von Europäern an den großen Karawanenstraßen enthalten. Ferner hatte Stabsarzt Lott (nach demselben Berichte) in Muanza nicht nur unter Sudanesen (Ansteckung wahrscheinlich im Arrestlokal), sondern auch unter Eingeborenen Fälle festgestellt, ebenso bei einem Eingeborenen in Entebbe, so daß er zu der Ansicht kam, daß die Krankheit „am See endemisch sei“. — Von englischem Gebiete wurden Spirochätenfieber im Jahre 1904 (— sie sollen auch schon früher beobachtet sein —) berichtet, und zwar: in Uganda von Cook,

Ross & Milne, Hodges & P. H. Ross sowie Nabarro (1905), ferner im Congofreistaat von Dutton & Todd (1905).

Von den letzteren sowie fast gleichzeitig und unabhängig wurde von R. Koch in Deutsch-Ostafrika, woselbst Kudicke wieder zahlreiche Fälle festgestellt hatte, die Krankheit genauer studiert, später (1907) auch von Moffat in Uganda eingehend beschrieben. Dabei erwies sich übereinstimmend die Zecke Ornithodorus moubata als Ueberträgerin der Krankheit. Bald darauf und in der Folge wurden auch aus den verschiedensten anderen Teilen des afrikanischen Kontinentes Spirochätenbefunde berichtet. Solche sind bekannt: 1) in Port. Westafrika durch Wellman (1905), in Angola im April 1903 beobachtet; W. hielt eine Zecke, von den Eingeborenen „Ocikopio" genannt = Ornithodorus Savignyi, für die Ueberträgerin; 2) in Benguela, von Massey (1905) im Dezember 1903 gesehen; 3) in Loanda, berichtet von Maia Leitao (1906); weiterhin: 4) aus den verschiedensten Teilen Nordafrikas; 5) im Nyassaland. — Chisholm (1910) sah im Muenzo-Hospital, Fife, in Nordost-Rhodesien 35 Recurrensfälle; 3 Todesfälle.

Mit anderen Worten: Seit der Erkennung des zentralafrikanischen „Zeckenfiebers" als Spirochätose stellte es sich heraus, daß die „Spirochätenfieber" in Afrika eine ungeahnte Verbreitung hatten und daß eine ganze Anzahl von Fieberfällen von langer, durch Chinin unbeeinflußbarer Dauer und rezidivierendem Verlauf, die man bisher als Malaria geführt hatte, wahrscheinlich Spirochäten-Infektionen gewesen waren. Ob und inwieweit die in den verschiedensten Teilen Afrikas festgestellten Rückfallfieber zueinander gehören oder ob sie verschiedene, verwandte Erreger haben, ist noch nicht genügend erforscht. Es werden mehrere Arten voneinander getrennt (s. später S. 906). C. Fraenkel glaubt sogar auf Grund von Immunitätsreaktionen, daß die Spirochäten aus Westafrika (Material von Dutton) und Ostafrika (Koch) verschieden seien. Er trennte sie unter dem Namen „Spirochaeta Duttoni" und „Spirochaete des Zeckenfiebers". Nuttall hat für die westafrikanische Spirochäte den Namen „Spirochaeta rossii Nuttall 1908" vorgeschlagen. Da diese Trennung bisher aber noch nicht allgemein aufgenommen bzw. anerkannt ist, so behandeln wir die west- und ostafrikanischen Spirochäten zusammen unter dem für die Spirochäte des Zeckenfiebers von Novy & Knapp vorgeschlagenen, allgemein gebräuchlichen Namen: Spirochaeta Duttoni.

Eine auffallende **epidemiologische Beobachtung** war die, daß die Krankheit allenthalben hauptsächlich an den Karawanenstraßen nach Zentralafrika hin verbreitet schien, und daß gerade die Rasthäuser an diesen Verkehrswegen die Infektionssorte darstellten. Fast alle Europäer, die z. B. in Rasthäusern an der Straße von Daressalam nach dem Innern übernachteten, wurden infiziert (R. Koch). Besonders verseucht war die erste Strecke (10 Tagemärsche) der alten Karawanenstraße, deren Ausgangspunkt an der Küste daher von Daressalam nach Bagamoyo verlegt wurde. R. Koch fand auch abseits der Karawanenstraßen, so z. B. im Rubehogebirge, südlich von Mpapua 9 Proz. infizierte Zecken, teils in Gegenden, von denen er glaubte, daß sie kaum jemals der Fuß eines Europäers oder arabischen Händlers betreten hatte. Wahrscheinlich seien die Zecken und darunter auch infizierte, weit über das Land verbreitet in jedem Dorfe zu finden.

Die Eingeborenen gaben an: „Du kannst hingehen, wohin du willst, in jeder Hütte findest Du die Zecken." Koch nahm daher den Recurrens als in Ostafrika „endemisch" an und glaubte, „daß die Verhältnisse in bezug auf diese Krankheit ganz ähnlich liegen wie bei der Malaria in tropischen Ländern". — Nach Dutton & Todd sollen die Araber durch ihre Wanderungen sehr viel zur Verbreitung des Zeckenfiebers in Zentralafrika beigetragen haben. — Nach den Schutztruppenberichten hatte das Zeckenfieber in den Jahren 1906—1908 auch im Zwischenseegebiete große Ausdehnung, ferner an der deutschen Tanganyikaküste, besonders der Südhälfte. 1907/08 trat Recurrens wieder stärker in Daressalam und in Kilwa auf. Auch in Muanza war im Jahre 1906 eine Epidemie, besonders in einem ziemlich eng begrenzten Viertel, dessen Niederlegung einen guten Bekämpfungserfolg zeitigte. Außer in Rasthäusern an den Karawanenstraßen erkrankten Europäer in Deutsch-Ostafrika im allgemeinen selten. — Grothusen fand in Tabora, woselbst eine Anzahl Kinder nach 2—3-wöchiger Fieberkrankheit starben, viele Kinder mit Spirochäten infiziert und glaubte, daß diese Infektionen gerade unter Kindern häufiger vorkämen.

Daß auch afrikanische Recurrensfälle zu uns nach Europa gelangen können, zeigte ein im Jahre 1911 im Hamburger Tropeninstitut behandelter Fall: Bei einem Feldwebel der ostafrikanischen Schutztruppe, der wegen Trypanosomiasis in Behandlung gekommen war, fanden sich während eines Fieberanfalls unerwartet Spirochäten im Blutpräparat. Der Anfall war über 2 Monate nach der letzten Infektionsgelegenheit aufgetreten. Werner war der Ansicht, daß es sich um eine verzögerte Inkubation handelte, die durch Atoxyl-Enesolkur hintangehalten worden sei. Auch tierexperimentell konnte die Spirochäteninfektion des Mannes bestätigt werden.

Unterschiede gegenüber europäischem Recurrens.

Bei dem Studium der Erreger und beim Vergleich der Krankheitssymptome des afrikanischen mit denen des europäischen Rückfallfiebers ergaben sich manche Aehnlichkeiten bzw. Uebereinstimmungen, so daß R. Koch die Krankheit für eine „afrikanische Varietät des Recurrens" ansah. Auch andere hielten die beiden Krankheiten für sehr nahestehend bzw. identisch (z. B. Hodges & Ross, Dutton & Todd, Wellman). Heutzutage aber sind die meisten Forscher nach vielen vorliegenden biologischen und experimentellen Untersuchungen der Ansicht, daß die beiden Krankheiten keineswegs absolut identisch sind: Ueberstehen des europäischen Recurrens schützt nicht vor der Infektion mit dem afrikanischen und ebenso umgekehrt. Ferner richten sich die im Verlaufe der Infektion auftretenden „spirochätoziden"(?) Eigenschaften des Serums nur gegen den eigenen Stamm. Dasselbe gilt von der Agglutination bzw. Agglomeration; und schließlich ist auch die Komplementbindungsreaktion (S. 865) für jede Art nur mit dem eigenen Antigen spezifisch. Die Präzipitinreaktion gestattet nach Manteufel & Strong keine Unterscheidung. Endlich zeigen sich noch Unterschiede in Tiervirulenz und Morphologie der Erreger sowie im klinischen Verlauf und in der Art der natürlichen Uebertragung.

Krankheitsverlauf.

Die nach einer Inkubation von etwa einer Woche auftretenden Krankheitssymptome stimmen nach R. Koch im wesentlichen mit denen bei europäischem Recurrensfieber überein und brauchen hier deshalb nicht eingehend wiederholt zu werden. Bei genauerer Beobachtung fand Koch folgende Unterschiede im Verlauf:

Die Anfälle folgen im allgemeinen zwar in ähnlichen Intervallen wie bei dem europäischen Recurrens; die einzelnen Attacken sind aber durchweg viel kürzer, jedenfalls in Deutsch-Ostafrika. Koch sah unter ersten Anfällen keinen, der länger als 3 Tage anhielt. Die Relapse dauerten meist nur 1—2 Tage; dreitägige Dauer bei 3 bis 4 aufeinanderfolgenden Anfällen war aber auch keine Seltenheit.

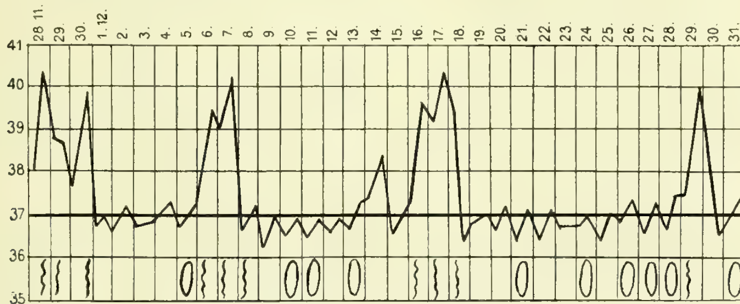


Fig. 2. Zeckenfieber. Nach Robert Koch.

Dutton & Todd sahen meist 3—4 Fieberanfälle mit 3—4-tägigen Intervallen. Nach Moffats Beobachtungen in Uganda hatten Leute aus Gegenden, in denen die Krankheit unbekannt ist, mehr Relapse als die Einheimischen, die oft nur einen Anfall zeigten. — Gray berichtete über seine eigene Erkrankung nach 11-tägiger Inkubation: 4 gleich heftige Anfälle von 84-stündiger Dauer mit 9-tägigen Intervallen. — Breinl & Kinghorn sahen 3 Laboratoriumsinfektionen. Die Hauptsymptome bei den kurzen Anfällen waren: Heftige Kopf- und Milzschmerzen und Schmerzen in den langen Röhrenknochen (dieselben Symptome auch von Dutton, Todd & Newstead angegeben). Die Parasiten erschienen gleichzeitig mit der Temperaturerhöhung, aber nie sehr zahlreich; Blutkörperchenzahl und Hämoglobingehalt nahmen ab; dabei zeigte sich Polychromatophilie der roten Blutkörperchen. — Ross & Milne gaben ähnlich wie Cristy als Hauptsymptome an: Kopfschmerzen, Erbrechen, während des Anfalls nicht selten dysenterische Stühle; manchmal Relapse, manchmal nicht.

Der Verlauf des Zeckenfiebers scheint im allgemeinen, jedenfalls bei Eingeborenen, günstig zu sein. R. Koch sah keinen einzigen Todesfall unter den von ihm beobachteten Eingeborenen und Europäern. — Selbstverständlich sind geschwächte Individuen und Kinder (S. 890) weniger widerstandsfähig und erliegen der Infektion eher, namentlich wenn Komplikationen hinzukommen. — Nach Dutton & Todd ist die Mortalität nur unter ungünstigen Umständen groß: So starben 10 von 25 erkrankten Trägern einer Karawane. — Der verdienstvolle Forscher Dutton ist auch der Zeckenfieber-Infektion erlegen. Harford sah in Uganda über 14 Proz. Mortalität unter 66 Fällen; bei

3 von den Gestorbenen fanden sich massenhaft Spirochäten; meist wurden 4—5, auch 6, einmal 10 Rückfälle beobachtet; Dauer der Anfälle meist 2—3, selten 1 oder 5, ausnahmsweise 6 oder 7, einmal 13 Tage. Intervalle 1—14 Tage. 1. Relaps meist nach 7—8 Tagen. Als häufige Komplikation wurde Iritis, 3mal Facialisparese gesehen, Heilung in 5—8 Wochen.

II. Aetiologie. Spir. Duttoni, Novy und Knapp.

1. Vorkommen der Spirochäten.

Mit dem Anfall erscheinen die Spirochäten im peripheren Blut und bleiben in der Regel bis zur Krise nachweisbar, sind dagegen während der Apyrexien im Blut nicht mikroskopisch zu finden. Blutüberimpfungen auf Tiere sind aber trotzdem auch in der Apyrexie häufig positiv. Nach Tedeschi halten sich die Spirochäten in Leukozyten am Leben. — Gelingt der Spirochätennachweis bei verdächtigen Fieberanfällen in Blutpräparaten nicht, dann können die Parasiten eventuell durch Leberpunktion (Moffat) oder durch Blutüberimpfung (einige Tropfen genügen nach P. H. Ross) auf Affen Ratten oder Mäuse im Tierkörper nachgewiesen werden. So ist der Tierkörper ein gutes diagnostisches Hilfsmittel.

R. Koch hob als Unterschied hervor, daß beim Menschen mit afrikanischem Rückfallfieber die Spirochätenzahl eine wesentlich geringere ist als beim europäischen: „Ich erinnere mich eines Falles, in dem am ersten Tage des betreffenden Anfalles trotz gründlicher Untersuchung nicht mehr als eine einzige Spirochäte gefunden wurde, am 2. Tage auch nur eine Spirochäte, erst am 3. Tage wurden insgesamt fünf Spirochäten gefunden. Das ist ganz typisch für den afrikanischen Recurrens." Bekanntlich finden sich beim europäischen Rückfallfieber im Anfall fast stets in jedem Gesichtsfeld eine oder zahlreiche Spirochäten. Wellman fand allerdings auch in seinem aus Angola berichteten Falle bei einem Bantu-Neger in jedem Gesichtsfeld etwa 1 Dutzend Spirochäten. Und auch Glatzel berichtet aus Ostafrika einen in 48 Stunden tödlich verlaufenen Fall mit massenhaftem Spirochätenbefund in dichten Knäueln.

2. Material und Untersuchungsmethoden.

Hier gilt alles, was bereits beim europäischen Recurrens ausführlich angegeben wurde. Insbesondere sei hier nochmals betont, daß in unserem ostafrikanischen Schutzgebiete sich die Tropfenmethode (S. 870) für die Recurrensdiagnose ganz besonders gut bewährt hat; auf diese Weise wurden u. a. auch in den Malaria-Untersuchungsstationen manche unerwartete Spirochätenbefunde erhoben. Auch Dutton & Todd sowie Breinl & Kinghorn hatten schon im Jahre 1906 die Auslaugung der großen Bluttropfen in destilliertem Wasser vor der Romanowsky-Färbung empfohlen; Dutton & Todd färbten dann mit Karbolfuchsin.

3. Morphologie und Biologie der Spirochaeta Duttoni.

a) Lebenduntersuchung.

Nach R. Koch machen die sehr feinen, ziemlich regelmäßig geformten Schrauben bei den beständigen lebhaften Drehbewegungen

um ihre eigene Achse nur „verhältnismäßig sehr geringe Fortbewegungen." „Liegt sie ganz frei im Gesichtsfeld, dann bleibt sie lange Zeit an derselben Stelle liegen. Nur allmählich merkt man, daß sie doch nach dieser oder jener Richtung hin fortrückt." Bei Spir. Obermeieri sind im Gegensatz hierzu die Ortsbewegungen lebhafter (S. 873). Koch sah auch Verschlingungen von 2 Spirochäten, die dann wie eine dickere aussahen, ferner allmähliches Auftreten von Knäuelbildung während der Beobachtung.

Schellack (1907) hielt (ähnlich wie Koch) die Spir. Duttoni für größer als die europäische und amerikanische Spirochäte. Sie führe außerdem die Bewegungen mit stärkerer Vehemenz aus, und besonders charakteristisch seien für sie peitschende Seitenbewegungen.

Breinl & Kinghorn (1906) glauben im frischen Präparate häufig 6—8 stark lichtbrechende Körnchen gesehen zu haben. — Im übrigen gilt im allgemeinen bezüglich der lebenden Spir. Duttoni auch das bereits S. 873 Gesagte.

Nach v. Prowazek dringt die Spir. Duttoni „wahrscheinlich zuweilen in rote Blutkörperchen ein" (ähnlich wie Hühnerspirochäten).

b) Untersuchung im gefärbten Ausstrich.

Bezüglich der Formunterschiede je nach Herstellung der Präparate gilt das S. 876 Gesagte (vgl. auch S. 910, 911).

Uhlenhuth & Haendel sowie Schellack (1907) hielten ähnlich so wie R. Koch (1905) die Spir. Duttoni für stärker und dicker und die Windungen für breiter und flacher als die bei amerikanischem und russischem Recurrens (Untersuchungen in gefärbten Ausstrichen von infizierten Tieren). R. Koch und auch andere wiesen noch besonders darauf hin, daß die Spiralen mitunter durch ungefärbte Stellen wie unterbrochen erscheinen. Sobernheim glaubt diese Erscheinung als Ausdruck der Querteilung ansehen zu können. Derartige scheinbare Lückenbildung kann aber nicht als etwas Charakteristisches gelten; denn man sieht sie auch bei anderen Spirochätenarten, so namentlich häufig bei der indischen. Nach Kochs Beobachtungen schien die Spir. Duttoni „auch ein wenig länger zu sein; aber es ist möglich, daß dies daran liegt, daß sie sich im Blute so wenig lebhaft vermehren und vielleicht deswegen zu etwas größerer Länge heranwachsen". Nach Dutton & Todd schwankt die Länge sehr, im allgemeinen zwischen 13—43 μ. Schellack (1907) gab folgende Durchschnittsmaße an (bei Tieren):

Afrikanische Recurrensspirochäten	24—30 μ	lang	und	0,45 μ dick
Europäische „	19—20 „	„	„	0,39 „ „
Amerikanische „	17—20 „	„	„	0,31 „ „

R. Koch hob ausdrücklich hervor, daß er „bei aller erdenklichen Mühe mit allen möglichen Präparations- und Färbemethoden" nie etwas gesehen habe, was so aussah wie ein Blepharoplast oder wie ein Kern oder Flimmersaum. Diese Mitteilungen bestätigte Zettnow durch Nachuntersuchungen. Zettnow stellte dabei außerdem fest, daß die Spirochäten an jedem Ende einen kleinen Anhang hatten, der wie eine Geißel aussah, sich aber von den Geißeln der Bakterien dadurch unterschied, daß er die Methylenblaufärbung annahm. Bei weiteren Untersuchungen konnten Zettnow und andere

dann mit der Zettnowschen Geißel-Darstellungsmethode zahlreiche dicke seitenständige Gebilde darstellen, die von Zettnow, C. Fraenkel u. a. für echte Geißeln gehalten wurden, von anderen dagegen für Periplastauffaserungen (s. auch S. 876).

Breinl & Kinghorn (1906) sahen bei intensiver Giemsafärbung einen deutlichen Periplast rings um die Spirochäten, der an einem Ende in einen verschieden langen Fortsatz auslief; sie fanden keine peritrichen Geißeln. — Carter (1907) gab das Vorhandensein von Chromatinkörnern in den Spirochäten an. Breinl (1907) sprach sich für das Vorhandensein eines Kernes aus. Mayer unterscheidet (wie auch noch andere) Plasmahülle und Kernsubstanz. Nach Zettnow besteht die Hauptmasse des Spirochätenkörpers aus Chromatin und Entoplasma in inniger Mischung, umgeben von dem durch die Beizung nachweisbaren Ektoplasma.

c) Schnittuntersuchung. Pathologische Anatomie.

Ueber histologische Untersuchungen bei Menschen liegen nur spärliche Mitteilungen vor. Der Hauptbefund ist auch hier die Milzvergrößerung. — Bei infizierten Affen sah R. Koch ganz regelmäßig eine stark vergrößerte Milz, die fast immer Infarkte enthielt. In den Schnitten ließen sich phagozytische Bilder erkennen. — Bei den eingegangenen Ratten und Mäusen findet man Milzvergrößerung, oft mit hämorrhagischen oder kleinen anämischen Infarkten und Nekrosen, auch in der vergrößerten Leber. van Loghem gab an, daß sich bei infizierten Ratten viele Spirochäten in Lunge und Leber, weniger in der Milz fanden; morphologisch seien sie am besten in Herz und Lunge erhalten gewesen.

Levaditi & Manouélian (1906) beizten bei ihren tierexperimentellen Studien der Organstücke vor Anwendung der Silber-Pyridinmethode mit Tannin. — Sie hielten die Vorgänge beim Tick-fever für rein blutseptikämische; kein Eindringen der Spirochäten in Zellen finde statt. Bei einer Anzahl von infizierten Tieren wurden nekrotische Herde in der Leber nachgewiesen, die als Folge mechanischer Gefäßverstopfung angesehen wurden. — Breinl & Kinghorn (1906) fanden bei gestorbenen Affen anämische Infarkte und Nekrosen in Milz, Leber und Knochenmark.

d) Entwickelung der Spirochaeta Duttoni.

Bezüglich der **Vermehrung** stehen sich dieselben Ansichten gegenüber wie bei der Spir. Obermeieri. Koch, Zettnow, Novy & Knapp, C. Fraenkel, Sobernheim u. a. halten im Gegensatz zu den meisten Zoologen (s. S. 878) die Querteilung für den gewöhnlichen Vermehrungsmodus. Breinl hielt ähnlich wie Fantham Querteilung für den Hauptvermehrungsmodus; manchmal seien aber auch kurz vor dem Verschwinden der Spirochäten Längsteilungsformen zu beobachten.

Von manchen, namentlich englischen Forschern wird eine Art **Dauerstadium** der Spirochäten im Körper beschrieben, Gebilde, wie sie von Leishman zuerst in Zecken (S. 898) gefunden waren und ähnlich auch bei anderen Spirochätenarten beobachtet sein sollen (u. a. von Balfour bei Spir. gallinarum). Breinl (1907) sagt über das Verhalten der Spirochäten im menschlichen Organismus ungefähr folgendes: Unmittelbar vor der Krisis gehen die Spirochäten Verände-

rungen ein, indem viele sich aufrollen. Von diesen werden dann die meisten in der Milz phagozytiert; andere aber enzystieren sich und lösen sich in sehr feine Körnchen auf; aus diesen sollen sich später neue Spirochätengenerationen entwickeln. Die Körnchen seien die Stadien, welche durch Berkefeld-Filter hindurchgehen, so daß — wie NOVY & KNAPP sowie BREINL & KINGHORN zeigten — mit dem Filtrat noch eine Infektion möglich sei.

C. FRAENKEL (1907) fand Filtrat von Material mit Spir. Duttoni nicht infektionstüchtig.

Nach DUTTON & TODD (1907) rollen sich die meisten Spirochäten kurz vor der Krisis auf und werden von den Phagozyten der Milz aufgenommen (ähnlich wie es VON PROWAZEK bei Spir. gallinarum beschrieb). Außerdem käme es zur Zystenbildung mit kleinen rot färbbaren Granula (= vielleicht die Stadien, die Filter passieren und zur Entwickelung neuer Generationen Anlaß geben können).

Nach FANTHAM (1911) lösen sich die Spirochäten in der Krisis in feine Körnchen auf („spores", „granules", „coccoid bodies"), die auch in roten Blutkörperchen gefunden werden könnten.

BUTLER sah, daß Zeckenfieber-Spirochäten, mit Rattenblut in 0,8-proz. NaCl-Lösung (+ 1 Proz. Natriumcitrat) gebracht, alle in der Mitte eine knopfartige Anschwellung von 1—3 μ Durchmesser bekamen, die sich gut nach GIEMSA färbte und anscheinend Chromatinkorn mit blauer Umrandung zu sein schien. Diese Körnchen hielten sich 100 Tage lang, nachdem die Spirochäten schon längst zugrunde gegangen waren. Sie seien (ohne Spirochäten) leicht mit anderen Gebilden zu verwechseln; vielleicht handele es sich dabei um die Dauerform.

BREINL schien gar die Möglichkeit einer Konjugation nicht für ausgeschlossen zu halten. — MAYER war der Ansicht, daß die Regelmäßigkeit der Anfälle wahrscheinlich durch einen Entwickelungsgang der Spirochäten bedingt sei. — Ueber die verschiedene Deutung der „Einrollungsformen" der Spirochäten, wie sie u. a. auch noch M. MAYER in der Leber bei mit Spir. Duttoni infizierten Tieren gegen Ende der Krisis fand und für Dauerformen hielt, ist zum Teil schon früher (siehe S. 879) gesprochen worden. BREINL & KINGHORN sahen in Leberausstrichen öfters aufgerollte Formen mit deutlich gefärbter Membran von $^3/_4$ Blutkörperchengröße, die sie für enzystierte Formen hielten.

GROTHUSEN (1909), der Einrollungsformen auch aus Ostafrika im Menschenblut beschrieb, machte darauf aufmerksam, daß ihr Nachweis mitunter gegen Ende des Anfalls wichtig ist, wenn keine Spiralformen mehr da seien; ihr Nachweis genüge für die Diagnose. GROTHUSEN beschrieb auch „Auflösungsformen".

Diese und frühere Andeutungen (S. 878 ff.) mögen genügen, um zu zeigen, wie verschieden noch die Ansichten über die Entwickelung der Spirochäten sind. Hier eröffnet sich noch ein weites Forschungsgebiet.

Kultur. Siehe S. 879. Hinzugefügt sei nur noch folgendes: L. A. und St. R. WILLIAMS hielten defibriniertes Blut für das beste Kultur-Versuchsmedium. Sie beobachteten Spir. Duttoni in defibriniertem Pferdeblut 27 Tage lang lebend und virulent. Optimum bei Zimmertemperatur; bei 37° schnelles Absterben. Subkulturen gelangen nicht.

Duval & Todd gaben den folgenden komplizierten Nährboden für die Züchtung der Spirochaeta Duttoni an: Man kocht 6 abgehäutete Mäusekadaver in 500 ccm Wasser. Darauf füllt man 100 ccm dieser Flüssigkeit in ein steriles Erlenmeyerkölbchen und gibt unter sterilen Kautelen zwei Dotter von Hühnereiern hinzu. Die Mischung wird geschüttelt, bis sie homogen ist, worauf man 5 ccm steriles defibriniertes Mäuseblut hinzufügt und das gegen Verdunsten gesicherte Kölbchen auf 6—8 Wochen in den Brutschrank bei 37° stellt. Zuerst wird der anfangs halbflüssige Inhalt fest und verflüssigt sich dann wieder durch Autolyse. Temperaturen über 37° machen anscheinend das Eigelb ungeeignet als Nährboden.

Impft man in diesen Nährboden von sirupähnlicher Konsistenz einige Tropfen von infiziertem Recurrensmäuseblut, so findet man nach 3 Tagen Aufenthalt bei 37° eine beginnende Vermehrung der Spirochäten, die bis zum 5. Tage anhält; dann tritt eine Vermehrung und später in wiederholten Schüben erneute Vermehrung ein. Von dieser Kultur wurde am 17. Tage eine Weiterimpfung auf frischen Nährboden gemacht und von dort aus nach 6 Tagen eine abermalige Uebertragung, die beide ein positives Resultat ergaben. In der 2. Generation waren die Spirochäten noch 40 Tage nach der ersten Uebertragung auf den künstlichen Nährboden infektiös.

4. Natürliche Uebertragung der Spir. Duttoni.

Bezüglich der Kontaktübertragung gilt im allgemeinen das S. 880 Gesagte. — Nach Nuttall behielt die Spir. Duttoni im Darmkanal der Bettwanze 5 Tage lang ihre Virulenz, wenn die Wanze bei 12° C gehalten war; bis zu 6 Tagen wurden dann noch bewegliche Spirochäten gefunden, bei 20—24° C nur bis 6 Stunden. In einem Falle gelang Uebertragung durch Wanzen: 31 Wanzen wurden von einer infizierten Maus unmittelbar an eine gesunde angesetzt. Inkubation 9 Tage. Damit ist aber nur diese eine gelungene mechanische Ueberimpfung, keineswegs allgemein die Uebertragbarkeit der Spir. Duttoni durch Wanzen bewiesen, zumal manche andere Experimentatoren negative Resultate hatten.

Es steht fest, daß die gewöhnliche Uebertragung durch die Zeckenart **Ornithodorus moubata** erfolgt. Das konnte nicht nur tierexperimentell festgestellt werden, sondern es wurden auch die Spirochäten in den Zecken verfolgt. Besonders eingehend hatte sich R. Koch mit Zeckenuntersuchungen beschäftigt. So untersuchte er 645 auf seiner ostafrikanischen Expedition (1905) gesammelte Zecken und fand davon 71 (11 Proz.) infiziert, d. h. mit nachweisbaren Spirochäten, die meisten auf der Strecke Daressalam—Mrogoro (17 Proz.), in einem Orte Chakenge sogar 50 Proz. Allenthalben auf der ganzen Karawanenstraße bis nach Zentralafrika hin wurden infizierte Zecken gesehen. — Die ersten Zeckenuntersucher Dutton & Todd sowie R. Koch wiesen schon darauf hin, daß aller Wahrscheinlichkeit nach die Spirochäten in den Zecken einen **Entwickelungszyklus** durchmachen. Welcher Art dieser ist, darüber herrscht noch keine Einigkeit. — Koch zerlegte bei seinen Untersuchungen die Zecken, und die Organe wurden dann einzeln mit verdünntem Serum auf Deckgläser ausgestrichen; dabei fanden sich die Spirochäten schließlich nur in den Ovarien der Zecken.

Bei künstlicher Infektion von Ornithodorus durch Blutsaugenlassen an infizierten Tieren und Menschen beobachtete Koch folgendes: Am 1. und 2. Tage gingen die Spirochäten im Zwischenträger keine nachweisbaren Veränderungen ein, insbesondere erfolgte keine deutliche Vermehrung. Vom 3. Tage an wurde die Zahl geringer, die Form aber blieb unverändert. Am 4. Tage verschwanden sie meist sicher; darüber hinaus fand sie Koch nicht mehr im Magen. Dagegen waren sie nunmehr an den Ovarien nachzuweisen, und zwar manchmal in so großer Zahl in dichten Haufen und Zöpfen, daß Koch eine Vermehrung annahm. Weiterhin ließen sich auch Spirochäten in den Eiern von infizierten Zecken nachweisen (von Carter bestätigt); es waren aber immer nur einzelne Gelege infiziert und in diesen nur ein Bruchteil der Eier, etwa der 4.—5. Teil. In den Eiern lagen — kurz nachdem sie gelegt waren — die Spirochäten anfangs einzeln und getrennt; später fanden sie sich von Tag zu Tag mehr zusammen und bildeten auch hier schließlich kleine Haufen und Zöpfe. Daraus schien auch eine Vermehrung in den Eiern



Fig. 3. Spirochäten aus den Ovarien einer infizierten Zecke. Nach R. Koch.

hervorzugehen. — Dutton & Todd fanden im Magen und in den Malpighischen Gefäßen infizierter Zecken noch nach 5 Wochen bewegliche Spirochäten. — Neumann wies die Spirochaeta Duttoni noch 10 Tage nach dem Ablegen der Eier in diesen nach; R. Koch sah die Spirochäten in den Eiern bis zum 20. Tage der Entwickelung des Embryos; dann konnten sie nicht mehr weiter verfolgt werden. „Aber verschwinden tun sie nicht. Denn die jungen Zecken sind, nachdem sie das Ei verlassen haben, vollkommen infektionstüchtig.“ Die Infektion von Affen gelang bei wiederholten Versuchen, die Kudicke durchführte; meist wurden über 100 junge Zecken auf einmal angesetzt. Aehnliche Ueberimpfungsresultate mit jungen Zecken hatten auch Dutton & Todd am Kongo erzielt, unabhängig von den ostafrikanischen Versuchen (vor Koch publiziert, mithin Priorität). Mit der Uebertragung durch die junge Zecken-Nachkommenschaft hält es Koch für bewiesen, daß die Zecke der Zwischenwirt bei dem afrikanischen Recurrens ist. Die genauere Art der Entwickelung der Spirochäten in der Zecke, insbesondere die Frage, ob vielleicht ein Entwickelungszyklus, etwa geschlechtlicher Art, in der Zecke stattfindet, konnte Koch nicht ermitteln, selbst nicht den schließlichen Uebertragungsmodus von Zecke auf Mensch, ob sie vielleicht in einem bestimmten Organ, etwa in den Speicheldrüsen oder dem Stechrüssel sitzen. Koch sagte zusammenfassend: „Der Mensch wird infiziert von den Zecken, und zwar vorzugsweise, vielleicht einzig und allein durch die jungen Zecken. Der

Eingeborene übersteht in den endemisch verseuchten Gegenden schon in frühester Jugend die Krankheit und wird dadurch immun. Die Zecke muß sich entweder an frischen Fällen wieder infizieren oder an Menschen, die noch vereinzelte Spirochäten im peripheren Blut haben, vielleicht auch noch an einem anderen Wirte" (Ratten, siehe später). — Moellers (1907) stellte an dem von R. Koch mitgebrachten Material fest, daß infizierte Zecken noch nach $1^1/_2$ Jahren infektionstüchtig waren und 10mal hintereinander gesunde Affen infizieren konnten, ohne inzwischen an einem kranken Tier gesogen zu haben; ferner daß die Nachkommen von infizierten Zecken noch in 6 Generationen übertragen können; und endlich erwiesen sich auch die Nachkommen von solchen Zecken, die ihre Infektion ererbt hatten, noch in der 3. Generation infektionstüchtig.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen von R. Koch, Carter u. a. über das Verhalten der Spirochäten in den Zecken stehen die von Leishman. Er konnte zunächst in den Eiern von infizierten Zecken keine Spirochäten nachweisen. Auch sah er in der Zecke selbst nie später als 10 Tage nach dem Blutsaugen noch Spirochäten. Auf Grund eigener Beobachtungen kommt Leishman zu folgender Ansicht über die Uebertragungsmöglichkeit der Recurrensspirochäten: Nachdem die Spirochäten mit dem Blut in den Zeckenmagen gelangt sind, verlieren sie bald ihre Beweglichkeit und ihr charakteristisches Aussehen. Sie verändern sich schließlich mit dem Resultat der Bildung und des Freiwerdens von kleinen, kokken-, stäbchenförmigen oder gekrümmten Chromatinkörpern. Diese wandern in die Zellen der Malpighischen Schläuche und werden auch zahlreich in den Ovarialzellen gefunden. Eine Vermehrung scheint wahrscheinlich. Im Ovarium dringen sie in unreife Eier ein, und sie sind dann später in allen Stadien der Eientwickelung und auch in den Embryonen nachzuweisen, bei denen sie in den Malpighischen Schläuchen gefunden werden. — Ueberimpfung von Zellmaterial von Zecken mit solchen Körperchen (ohne Spirochäten) ergab ein positives Impfresultat, wenn die Zecken vorher einige Tage bei 37° C gehalten waren. Leishman hielt die Ueberimpfung dieses „Spirochätenstadiums" durch die Zecken für möglich. Die Uebertragung erfolgt nach Leishman (auch Fantham, 1911) nicht durch Ueberimpfung von Spirochäten aus den Speicheldrüsen der Zecken, — in denen weder Spirochäten noch die Leishmanschen Chromatinkörperchen gefunden wurden —, sondern infolge Absonderung des chromatinhaltigen Materials, das (= Vorstufe der Spirochäten) aus den Steißdrüsen und Malpighischen Schläuchen der Zecken entleert wird. Das mit Blut vollgesogene Insekt pflegt regelmäßig derartige Sekrete auf die Haut seines Opfers zu deponieren. Nach Hindle enthält nur das weißliche, aus dem After entleerte Exkret (aus Malpighischen Schläuchen stammend) Spirochäten, die wasserklare Flüssigkeit aus den Coxaldrüsen dagegen nicht. — Weiterhin beobachtete Leishman folgendes an jungen Zecken, die Spirochäten aufgenommen hatten: Wenn die Tiere bei 24° C gehalten wurden, waren die Spirochäten alsbald in dem Körper der Zecke nicht mehr nachweisbar. Bei Temperatur von 34—37° verschwanden sie auf wenige Tage, traten dann aber später in veränderter Form und wesentlich kleiner (8—9 μ lang) bei den Zecken wieder auf. Die Temperatur der Umgebung spielte also offenbar bei

der Entwickelung der Spirochäten in der Zecke eine Rolle. Nach HINDLE haben Zecken, die einige Zeit bei 35° gehalten sind, in allen Organen, selbst den Speicheldrüsen, Spirochäten; bei 21° C fanden sich in den Speicheldrüsen keine Spirochäten.

Kulturversuche von dem Körnchenmaterial fielen negativ aus.

In Eiern von infizierten Zecken fand LEISHMAN später nur 4mal Spirochäten, und zwar 2mal massenhaft, als Zecken 4 Wochen lang bei 34° gehalten waren.

FANTHAM (1911) konnte die meisten der LEISHMANschen Befunde bestätigen. Außer in der Zecke wurden die „ovoid bodies" auch in den Eiern gefunden, und zwar in frischen Eiern wenig zahlreich, später reichlicher. Mit einer Emulsion von frisch gelegten Eiern konnte F. nicht infizieren, dagegen mit einer solchen von Eiern, die 4—6 Tage bei 34—37° gehalten waren.

Hier müssen noch einige kurze Angaben über Aussehen, Entwickelung und **Lebensgewohnheiten der Zecken***) gemacht werden, soweit deren Kenntnis für das Verständnis der Epidemiologie und Bekämpfung des Zeckenfiebers notwendig ist.

Ornithodorus moubata MURRAY gehört mit Argas (Uebertragerin der Hühnerspirochätose) zur Gruppe der Argasinen. Diese unterscheiden sich von den Ixodinen hauptsächlich dadurch, daß sie kein derbes Rückenschild haben und daß die Mundteile an der unteren Seite des Körpers liegen; der Kopf ist von oben nicht sichtbar. Männchen und Weibchen erkennt man äußerlich an der Form des Porus genitalis, der beim Weibchen einen Querspalt, beim Männchen eine rundliche Oeffnung darstellt. Die Haut von Ornithodorus ist gerunzelt, die von Argas mit Wärzchen besetzt. Die Ixodinen unterscheiden sich von den Argasinen auch noch dadurch, daß sie beständig auf ihrem Wirte leben. Die Argasinen suchen den Wirt nur zur Nahrungsaufnahme auf; in der Zwischenzeit leben sie in irgendeinem Schlupfwinkel in der Nähe ihres Wirtes. Ornithodorus moubata scheint fast ausschließlich von Menschenblut zu leben. Sie ist ein Nachtschwärmer und greift ihr Opfer nur des Nachts mit schmerzhaften Stichen an.

Der Stich hinterläßt nach ROSS & MILNE bei Europäern einen bohnengroßen exkoriierten Knoten. Ornithodorus moubata lebt ausschließlich in menschlichen Wohnungen, in Afrika in den Hütten der Eingeborenen; sie findet sich auch regelmäßig unter den Schutzdächern und in den Rasthäusern an den Karawanenstraßen in Ostafrika. Als Aufenthaltsort braucht sie einen „durchaus trockenen Boden" (KOCH). „Wenn in dem Dach der Hütte oder in dem Schutzdach Löcher sind, so daß der Regen durchschlagen kann, oder wenn, was bei den Eingeborenen sehr oft vorkommt, die Ziegen des Nachts in den Hütten untergebracht werden, um sie vor Raubtieren zu schützen, und wenn dann der Boden durch die Ziegen feucht gehalten wird, dann findet sich da nicht ein einziger Ornithodorus."

*) Eine gute Zusammenstellung der bekannten wichtigsten Zecken, ihrer Anatomie, Lebensgewohnheiten usw. findet sich u. a. in DÖNITZs Monographie: „Die wirtschaftlich wichtigen Zecken"; ferner bei NUTTALL, WARBURTON, COOPER & ROBINSON, „Ticks" (s. Literaturverz.). Dieselben Autoren haben im Juli 1911 eine vollständige Bibliographie der Zecken herausgegeben. — MERRIMAN (Parasitol. 1911, Vol. IV) hat die Ornithodorus-Fundorte zusammengestellt.

In der trockenen Erde dagegen fühlen diese Zecken sich wohl und entwickeln sich auch daselbst. Auch lassen sie sich leicht in trockener Erde in Gefangenschaft halten und weiterzüchten. Man muß sie nur zeitweise (sie können $1/2$ Jahr lang hungern) mit Blut durch Ansetzen auf die rasierte Bauchhaut irgendeines Tieres, z. B. einer Ratte oder Maus, füttern; nach $1/2$—1 Stunde sind sie vollgesogen und lassen dann los. In das Gefäß mit Erde gebracht, verkriechen sie sich bald wieder. Zecken, die noch nicht geschlechtsreif sind, häuten sich in der Erde. Die geschlechtsreifen Weibchen legen Eier in mehreren Haufen zu 40—50 Stück (nach R. Koch, im ganzen 200—300); nach Dutton & Todd beträgt die Höchstzahl 139 Eier. Noch in der Eihaut bildet sich das 6-beinige Larvenstadium, das sich dann in die Nymphe umwandelt. Die (nach 20

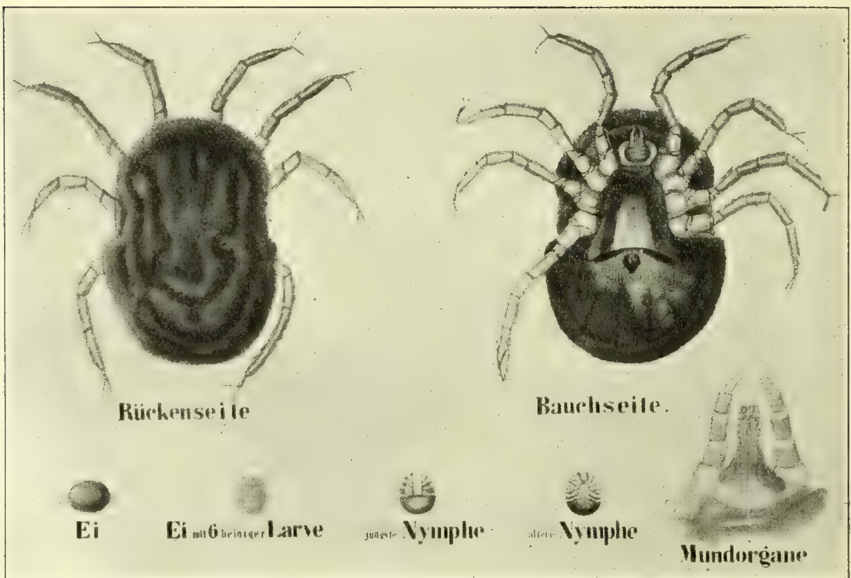


Fig. 4. Ornithodorus moubata. Nach einer Unterrichtstafel des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg. Vergr. ca. 5—6-fach außer Mundorganen diese = etwa 20mal natürl. Größe.

Tagen, Dutton & Todd) eben aus dem Ei ausgekrochenen Zecken, die 8-beinigen Nymphen, sind mit bloßem Auge kaum zu erkennen, sie sind grau, platt, von rauher Oberfläche und ziemlich lebhaft beweglich. Nachdem die junge Zecke sich zum ersten Male voll Blut gesogen hat, häutet sie sich und erreicht dann nach einiger Zeit schon etwa die doppelte Größe. Nach mehrmaligem Blutsaugen und folgenden Häutungen (6—7-mal) hat die Zecke etwa Linsengröße und ist dann geschlechtsreif. Alsdann findet die Paarung statt. Hierauf saugt sich das Weibchen nochmals ganz gründlich voll; es wird so dick wie eine kleine Bohne und verkriecht sich dann in die Erde zum Eierlegen. — In den Eingeborenenhütten etc. findet man die Zecken vorwiegend in Rissen des Bodens, in Spalten und Winkeln. Die Eingeborenen wissen die Tiere meist leicht zu finden; sie nehmen

ein kleines Stöckchen und wühlen damit den Boden auf, ganz besonders am Fuße des Holzpfostens, der das Hüttendach trägt oder an der Stelle, wo die Kitanda, die Lagerstätte des Negers, steht und endlich an der Schwelle der Hütte, woselbst die Leute abends zusammensitzen, so daß die Zecken Stechgelegenheit finden (R. Koch). R. Koch konnte selbst nie Zecken finden; es gehöre das geübte Auge eines Negers dazu, zumal die Zecken bei Berührung sich zusammenkugeln und dann nur schwer von Erdklümpchen zu unterscheiden seien.

Da sich, wie verschiedentlich gezeigt ist, die Spirochäten lange in den Zecken in infektionstüchtigem Zustande halten, so empfahl Manteufel im Jahre 1908 (was damals schon in verschiedenen Laboratorien geschah), die Spirochätenstämme in Zecken fortzuzüchten, zumal dabei ihre biologischen Eigenschaften besser erhalten blieben als in Tierpassagen; anscheinend vermögen sich die Eigenschaften der Spirochäten in den Zecken unverändert zu konservieren.

Schuberg & Manteufel (1910) stellten fest, daß der längere Aufenthalt der Ornithodorus moubata bei 22° C für die Vermehrung der Spirochäten in der Zecke nicht günstig sei, alsdann soll die Infektionstüchtigkeit der Zecken eher erlöschen als bei höheren Temperaturen (vergleiche hiermit die Beobachtungen von Leishman S. 898). Ferner fanden dieselben Autoren, daß bei wiederholten Fütterungen an infizierten Ratten die Zecken eine aktive Immunität gegen die Recurrensinfektion erwerben konnten. Die Spirochäten schienen im Darminhalt der Zecke, und zwar extrazellulär, vernichtet zu werden. Bei denselben Zecken, die russische Infektion überstanden hatten, sei Immunität sowohl gegen russische wie ostafrikanische Spirochäten vorhanden.

Zum Schluß sei noch angeführt, daß Wellman (1905) in Angola eine der Ornithodorus moubata sehr nahestehende Zeckenart, die Ornith. Savignyi für die dortige Ueberträgerin hielt und daß auch Dönitz (1906) und andere an die Möglichkeit der Uebertragung durch diese und die ebenfalls verwandte O. pavimentosus glauben.

Brumpt (1908) berichtete, daß ihm einmal die Uebertragung durch O. Savignyi auf einen Affen gelang; andererseits — nebenbei bemerkt — auch von Hühnerspirochäten durch Orn. moubata. Dasselbe war auch unabhängig durch Fülleborn & Mayer (1908) etwas früher nachgewiesen worden, die auch die Ansicht aussprachen, daß nicht immer nur eine Zeckenart für die Uebertragung einer pathogenen Spirochäte in Betracht zu kommen brauche. — Erwähnt sei schließlich auch noch, daß R. O. Neumann im Jahre 1908 berichtete, daß ihm die Uebertragung der Spir. Duttoni im Tierversuche auch durch Rattenläuse (Haematopinus spinolosus) gelang. Andererseits sind auch Uebertragungen von russischen und amerikanischen Spirochäten durch Ornithodorus moubata auf Ratten berichtet (R. O. Neumann & Manteufel). Neumann hatte zwischen Saugen und Wiederansetzen 1—3 Monate Zeit verstreichen lassen.

Bezüglich der **erblichen Uebertragbarkeit** der Spir. Duttoni geben die Tierexperimente von Breinl & Kinghorn an Ratten und Mäusen Aufschluß. Ihre Resultate waren folgende:

1. Spirochaeta Duttoni geht von der Mutter durch die Plazenta auf den Fötus über. 2. Die meisten Föten eines infizierten Muttertieres sind infiziert. 3. Die Parasiten werden in der Plazenta in

annähernd gleicher Zahl wie im mütterlichen Herzblut gefunden; im fötalen Kreislauf sind sie dagegen bedeutend weniger zahlreich. 4. Die Spirochäten des fötalen Blutes zeigen keine morphologischen Veränderungen. 5. Infizierte Ratten zeigen keine Neigung zu Abort; doch werden nur verhältnismäßig wenige von ihnen stammende Junge groß. 6. Die von infizierten Muttertieren stammenden Jungen zeigen keine ausgesprochene angeborene Immunität weder gegen Impfung durch direkte Uebertragung noch gegen Infektion durch Zeckenbisse.

Interessant sind noch Beobachtungen von Hindle, daß etwa 30 Proz. der aus Uganda stammenden Ornithodorus immun waren.

5. Tierexperimentelle Uebertragungen.

Affen sind, wie bei dem europäischen Recurrens, die empfänglichsten Tiere für Spir. Duttoni, wie Kudicke (erwähnt von Koch), Hodges & Ross sowie Dutton & Todd zuerst zeigten. Man kann die Affen leicht infizieren, entweder durch Injektion von Recurrensblut oder durch Ansetzen von infizierten Zecken. Die Anfälle verlaufen nach R. Koch bei niederen Affen in ähnlicher Weise wie beim Menschen. Nach einer Inkubation von einigen Tagen tritt ein typischer mehrtägiger Fieberanfall auf, bei dem viele Spirochäten im peripheren Blut nachzuweisen sind. Nach einer Apyrexie von 3—4 Tagen folgt ein zweiter, ähnlich so eventuell noch ein dritter und weitere Anfälle. Nicht selten treten Pseudokrisen im Verlauf der Anfälle ein (Koch). In der Regel verläuft die Affeninfektion mit Spir. Duttoni schwer und führt sehr häufig zum Tode im Gegensatz zu der Affenerkrankung an russischem Recurrens (vgl. S. 882), bei der Rückfälle selten sein sollen. — In selteneren Fällen kann nach R. Koch auch die afrikanische Form „viel milder, geradezu abortiv" verlaufen; dann sind die Temperatursteigerungen gering oder fehlen ganz; „man findet nur ganz gelegentlich einmal einige Spirochäten". — Koch berichtete auch Versuche von Kudicke, nach denen Affen, die eine schwere Infektion durchgemacht hatten, für Wiederimpfung unempfänglich waren, im Gegensatz zu den Tieren, die nur einen abortiven Anfall gehabt hatten. — Bei den Versuchen von Breinl & Kinghorn — Inkubation 2 Stunden bis 3 Tage — gingen nur einige junge Affen ein; die meisten Tiere erholten sich nach 3—4 Anfällen. B. & K. wiesen noch besonders darauf hin, daß eine ausgesprochene Anämie sowie eine deutliche Leukozytose, besonders beim Verschwinden der Spirochäten, festzustellen waren. Das Verhalten der Spirochäten wurde nicht selten chronisch, indem sie noch nach 3 Monaten nachzuweisen waren. — Bemerkenswert ist auch die Beobachtung, daß die An- bzw. Rückfälle bei dem künstlich infizierten Tiere zur selben Zeit auftreten wie bei dem ursprünglichen Tier (von Breinl & Kinghorn für Protozoennatur der Spirochäten angeführt). Vgl. auch S. 914 bei indischem Recurrens.

Nach Manteufel soll die Virulenz der Spirochäten in Affenpassagen allmählich ab-, in Ratten dagegen zunehmen. Von besonderer Wichtigkeit war der Nachweis, daß sich auch **Mäuse** und **Ratten**, selbst wilde Ratten, leicht mit Spir. Duttoni, und zwar direkt vom Menschen infizieren ließen (Dutton & Todd, Koch, Breinl & Kinghorn u. a.). Nach Koch bringt man zweckmäßig die Spirochäten in die Bauchhöhle der Impftiere. Passagen ließen sich

leicht weiterimpfen. R. Koch konnte die Spirochäten auch durch Zecken auf Ratten übertragen. Daher glaubte er, daß die Ratten bei der Recurrensverbreitung als auf natürliche Weise infizierte Parasitenträger vielleicht eine Rolle spielen könnten (ähnlich wie bei der Pest). — Breinl & Kinghorn, die größere Reihen tierexperimenteller Studien machten, beschrieben die Mäuse- und Ratteninfektionen genauer. Sie hatten allerdings ihre Versuchstiere nicht direkt vom Menschen infiziert, sondern ausgehend von einem afrikanischen Zeckenfieberstamm, der von Todd vom Kongo in infizierten Affen und Zecken nach England gebracht worden war. Mäuse starben meist schnell; die Milz war dann bedeutend vergrößert. Bei Mäusen und Ratten wurden (— im Gegensatz zu anderen Spirochätenarten —) auch typische Relapse ähnlich wie bei Affen beobachtet. Die Parasiten waren fast stets sehr zahlreich. — Weiterhin konnten Breinl & Kinghorn u. a. folgende Tiere infizieren: Kaninchen intraperitoneal mit 10—20 ccm Blut, Meerschweinchen intraperitoneal mit 5—15 ccm Blut, einen Hund mit 15 ccm Blut, ein Pony mit 17 ccm Rattenblut (mit vielen Spirochäten) intraperitoneal. Beim Hund und Pony kommen ähnlich wie bei Schaf und Ziege nur kurze abortive Infektionen zustande mit spärlichen Spirochäten im peripheren Blut. Die anderen Tiere gingen zum Teil an der Infektion zugrunde. — Bei 4 Ratten und 1 Meerschweinchen konnte die Passage der Spir. Duttoni durch die Plazenta in die Föten nachgewiesen werden (siehe auch S. 901).

Nach Breinl & Kinghorn spielt die Milz keine wesentliche Rolle bei der Spirochätenentwickelung; denn bei entmilzten Tieren kam auch eine Infektion zustande; Exstirpation der Milz nach dem Ansetzen infizierter Zecken verhinderte die Infektion nicht. Nach Tournade (1911) dagegen soll bei grauen Ratten die Milz eine bedeutende Schutzkraft ausüben: Die graue Ratte sei refraktär gegen Sp. Duttoni, nach Milzexstirpation aber empfänglich.

Wenn es zwar durch Untersuchungen der letzten Jahre festgestellt ist, daß auch eine Infektion von Mäusen und Ratten mit europäischem Recurrens, namentlich nach Affenpassage gelingt, so ist doch die Art und der Verlauf der Infektion, zu Anfang jedenfalls bei der Infektion mit Spir. Obermeieri ein leichterer; Rückfälle fehlen; in Passagen nimmt die Virulenz für Ratten und Mäuse allerdings zu. — R. O. Neumann hat längere Zeit hindurch mühsame, tägliche vergleichende Untersuchungen an Ratten und Mäusen gemacht, die teils mit amerikanischen, teils europäischen, teils afrikanischen Recurrensspirochäten infiziert waren; er sah dabei folgende, zum Teil sehr bedeutende Mortalität bei seinen Laboratoriums-Passagestämmen:

Amerikanische Recurrensspirochäten:	bei Mäusen	4,8 Proz.,	bei Ratten	53 Proz.
Russische „	„ „	13,5 „	„ „	100 „
Afrikanische „	„ „	46 „	„ „	84,8 „

Dabei fällt die bedeutende Virulenz der Spir. Obermeieri für Ratten auf, die offenbar auf Virulenzänderung in Tierpassagen zurückzuführen ist.

Laboratoriumsstämme, die längere Zeit in Tieren fortgezüchtet sind, haben für eine Beurteilung der Tierpathogenität des betreffenden Stammes keinen großen Wert, da die Tiervirulenz in Passagen Schwankungen unterworfen ist.

R. O. Neumann konnte (ähnlich wie C. Fraenkel) Tierinfektionen durch Verfüttern eben verstorbener spirochätenhaltiger Tiere und auch durch Einreiben von spirochätenhaltigem Blut auf die Tier-Bauchhaut erzielen. — Auch gelang die Spirochätenübertragung auf junge Hühnchen, selbst durch mit Spir. Duttoni infizierte Zecken nach einer Inkubation von 6—7 Tagen. — C. Fraenkel konnte auch Hamster mit Spir. Duttoni infizieren.

6. Immunität und Chemotherapie.

Eine vollkommene Immunität tritt nach Ueberstehen der Krankheit ebensowenig wie bei europäischem Rückfallfieber ein; Reinfektionen sind möglich. Näheres, auch über Chemotherapie siehe bei Schilling. — Hier seien nur noch kurz interessante Beobachtungen von R. Trautmann sowie Daels erwähnt, die feststellten, daß zwischen den Spirochäten des Zeckenfiebers und den Nagana-Trypanosomen ein gewisser Antagonismus zu bestehen scheint. Sie hemmen sich gegenseitig in ihrer pathogenen Wirkung, namentlich wenn die intraperitoneale Trypanosomeninfektion mit der Mitte der Spirochäteninfektion zusammentrifft (Daels). Die Deutung dieser Erscheinung steht noch aus. — Nach Daels besteht auch zwischen den „spirillischen“ (Tick fever) und karzinomatösen Infektionsvorgängen bei Mäusen ein gewisser Antagonismus. „Die Spirilleninfektion schützt in gewissem Maße gegen die Karzinominfektion. Namentlich ist dies der Fall bei Tieren, die 9—25 Tage vor der Krebsimpfung mit Spirillen geimpft worden sind.“

7. Bekämpfung.

Die Zeckenfieber-Bekämpfung hat sich zu wenden gegen die Spirochäten im Menschen und in der Zecke. Im Menschenblut wissen wir sie heutzutage durch die spezifische Salvarsantherapie Ehrlichs sicher zu vernichten. Wichtiger noch ist die Vertilgung der Ornithodoruszecken bzw. der Schutz vor ihren Stichen. Auch ist an eventuelle Zwischenträger (Ratten) zu denken. Bei der Zeckenvernichtung ist besonders im Auge zu behalten, daß sie keine Feuchtigkeit vertragen können. — Für die Prophylaxe ist wichtig der Schutz vor Zecken auf den Karawanenstraßen, besonders durch Vermeiden des Schlafens am Boden in Eingeborenenhütten und Rasthäusern; empfehlenswert ist ein hohes Nachtlager, Hängematte dgl.

Vincent verlangt obligatorische Anzeigepflicht für Rückfallfieber in den französischen Kolonien.

Interessant ist eine Beobachtung von Wellman (bestätigt von Austen), der ein auf den Zecken sitzendes blutsaugendes Insekt fand, von den Eingeborenen „Ochindundu“ genannt, zur Familie der Reduviidae (Wanzenarten) gehörend, ähnlich Reduvius personatus (nach Austen = Phonergates bicoloripes). Wellman glaubt nicht nur, daß diese Tiere durch Saugen an den Zecken zum Spirochätenüberträger werden können, — sie stechen auch Menschen —, sondern daß sie auch zur Vertilgung der Zecken beitragen.

Literatur.

Austen, Journ. of Trop. Med., **1906**, Nr. 8.
Breinl, A., & Kinghorn, A., Lancet, **1906**, Nr. 4306.
— — Lancet, **1906**, Nr. 4320.

BREINL, A., & KINGHORN, A., Mem. XXI. Liverpool School of Trop. Med., Sept. 1906. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, S. 349, 1907.
BREINL, A., Lancet, 1906, Nr. 4320 und Liverp. School. Mem. XX, 1906.
— Ann. of Trop. Med., Vol. 1, Nr. 3, 1907.
BRÜCKNER & WERNER, Med. Klinik, 1908, Nr. 48.
BRUMPT, Bull. de la soc. de path. exot., T. 1, Nr. 9, 1908.
BUTLER, C. S., U. St. Naval med. bull., Okt. 1908.
CARTER, R. M., Ann. of Trop. Med., Vol. 1, Nr. 1, 1907.
CASTELLANI & CHALMERS, Manual of Trop. Med. London, Baillière, Tindall & Co., 1910.
CHISHOLM, J. A., Brit. med. journ., 19. II. 1910.
CHRISTY, C., Brit. med. journ., 19. IX. 1903.
COOK, Journ. of Trop. Med., 15. I. 1904.
DAELS, F., Arch. f. Hyg., Bd. 72, S. 257, 1910.
DÖNITZ, W., Sitzungsber. d. Gesellsch. naturf. Freunde, 1906, Nr. 5.
— Die wirtschaftlich wichtigen Zecken mit besonderer Berücksichtigung Afrikas Leipzig, J. A. Barth, 1907.
DUTTON, J. E., & TODD, J. L., Thomps. Yates and Johnston Labor. Report., Vol. 6, 2, 1905 und Brit. med. journ., 11. XI. 1905.
— — Lancet, 1907, Nr. 4396.
DUTTON, J. E., TODD, J. L., & NEWSTEAD, R., Liverp. School of Mem., XVII. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, S. 9, 1906.
DUVAL, CH. M., & TODD, J. L., Lancet, 1909, p. 834.
FANTHAM, H. B., Proc. Roy. Soc. Biol., Vol. 81, p. 500, 1909.
— Ann. of Trop. Med. and Paras., Vol. 5, Nr. 3, 1911.
FRÄNKEL, C., Münch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 5.
— Hyg. Rundschau, Bd. 17, H. 5, 1907.
— Med. Klinik, 1907, Nr. 31.
— Med. Klinik, 1907, Nr. 48.
FRIEDRICHSEN, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1909, H. 16.
FÜLLEBORN, F., & MAYER, M., Beibl. zu Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1908, Nr. 1.
GLATZEL, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906, H. 9.
GRAY, A. C. H., Journ. of Roy. Army med. Corps, Juli 1908.
GROTHUSEN, Beibl. zu Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1907, H. 16.
— Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1909, H. 10.
HARFORD, C. F., Journ. of Trop. Med., 1. VII. 1908.
HINDLE, E., Parasitology, Vol. 4, p. 133, 1911.
HODGES, A. D. P., & ROSS, P. H., Brit. med. journ., 1. IV. 1905.
KOCH, R., Deutsche med. Wochenschr., 1905, 23. Nov. (Vorl. Mitteilung.)
— Berl. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 6. (Ausf. Mitteilung.)
LAFFORGUE, Compt. rend. soc. Biol., 1903 und 1905, 58 und Revue méd., 1908, Nr. 10.
LEISHMAN, Pathol. Soc. London (19. III. 1907); Ref. Deutsche med. Wochenschrift, 1907, Nr. 26.
LEISHMAN, W. B., Lancet, 1910, Nr. 1.
LEITAO, MAIA, A. DE S., Journ. of Trop. Med., 1906, Nr. 23.
LEVADITI, Compt. rend acad. des sciences, T. 142, Nr. 20, Paris 1906.
LEVADITI & MANOUÉLIAN, Compt. rend. soc. Biol., T. 61, Nr. 36, 1906.
LIVINGSTONE, Mission. Travels and Researches. John Murray, London 1857.
VAN LOGHEM, J. J., Ann. of Trop. Med. and Paras., 29. II. 1908.
MANTEUFEL, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 29, H. 2, 1908.
MASSEY, Journ. of Trop. Med., 1. VIII. 1905.
MAYER, M., 1. Beiheft zu Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1908.
Medizinalberichte für die deutschen Schutzgebiete, 1903/04, 1906/07, 1907/08, 1908/09, 1909/10. Berlin, E. S. Mittler & Sohn.
MOELLERS, B., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 58, S. 277, 1907.
MOFFAT, Lancet, 1907, Nr. 4352.
NABARRO, Brit. med. journ., 1905.
NEUMANN, R. O., Naturhist.-med. Ver. zu Heidelberg, 15. XII. 1908; Ref. Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 9.
NICOLLE & DUCLOUX, Compt. rend. soc. Biol., T. 58, 1905.
NORRIS, PAPPENHEIMER & FLOURNOY, 7. Jahresvers. d. Ges. amerikan. Bakt. in Michigan, 28. u. 29. XII. 1905; Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, S. 324, 1906.

Novy, F. G., & Knapp, R. S., 7. Jahresvers. d. Ges. amerikan. Bakt. in Michigan, 28. u. 29. XII. 1905; Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, S. 325, 1906.
Nuttall, G. H. F., Parasitol., Vol. 1, Nr. 2, 1908.
Nuttall, G., Warburton, C., Cooper & Robinson, Ticks, a monograph of the Ixodoidea. Cambridge (Univers. Press.), 1908.
— — — — Bibliography of the Ixoidea. Cambridge (Univers. Press.), 1911.
v. Prowazek, S., Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 46, H. 3, 1908.
Ross, P. H., & Milne, Brit. med. journ., 26. Nov. 1904.
Ross, P. H., Journ. of Trop. Med., 1906, Nr. 5.
Schellack, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 27, H. 2, 1907.
Schereschewsky, J., Deutsche med. Wochenschr., 1910, S. 1217.
Schuberg & Manteufel, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap., Bd. 4, H. 4, 1910.
Sobernheim, G., „Rückfallfieber" in Kolle-Wassermann, Erg.-Bd. 1, 1907.
Stephens, J. W. W., Lancet, 1906, Nr. 4329.
Stith, Northwest med. scattle, 1905.
Strong, R. P., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1909, H. 1 u. 2 und Phil. Journ. of science, Ser. B, Vol. 3, Nr. 3, 1908.
Tedeschi, A., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 54, H. 1, 1910.
Thiroux, A., & Dufongeré, W., Bull. soc. path. exot., T. 3, 1910.
Tournade, E., Compt. rend. soc. Biol., T. 71, 1911.
Trautmann, R., Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 21, p. 808, 1907.
Uhlenhuth & Haendel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, H. 1, 1907.
Vincent, Acad. d. sciences, 30. III. 1909.
Wellman, F. C., Journ. of Trop. Med., 1. IV. 1905 und 1. XII. 1905.
— Journ. of Hyg., Vol. 6, p. 237.
Werner, H., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1906, Nr. 24.
— Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1911, H. 16.
Williams, L. A., & Williams, St. R., Mem. XXI. Liv. School of Trop. Med., Sept. 1906.
Zettnow, E., Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 10.

E. Das nordafrikanische Rückfallfieber.

Nicht nur in den mittel-, sondern auch in den nordafrikanischen Gebieten sind verschiedentlich durch Spirochäten veranlaßte Rückfallfieber gerade im letzten Jahrzehnt beobachtet worden. Seit der Erkenntnis des Wesens des Zeckenfiebers erregten auch die nordafrikanischen Erkrankungen mehr Interesse.

Bekanntlich war Aegypten in früheren Jahren schwer von Rückfallfieber und auch vom biliösen Typhoid heimgesucht. Namentlich in Gefängnissen war es vielfach zu Epidemien gekommen. Nach Dreyer trat das Rückfallfieber, nachdem es eine Zeitlang völlig verschwunden schien (nur einzelne Fälle wurden im Jahre 1904 von Sandwith und 1895 von Philipps in Kairo berichtet), etwa seit dem Jahre 1908 wieder in größerem Umfange auf, in erster Linie in Gefängnissen. Im Jahre 1910 soll die Krankheit wieder „im ganzen Lande, in Städten und Dörfern" zu finden gewesen sein. Weiterhin wurden besonders Erkrankungen aus Algier und Tunis berichtet: aus Tunis von Lafforgue im Jahre 1903 und 1905 sowie Nicolle & Ducloux (1905), ferner 2 kleine Epidemien in Tunis von Blaizot & Gobert 1911, die anscheinend von Tripolitanien eingeschleppt waren; nach Tashim Ibrahim (1911) soll in Tripolis zu der Zeit eine Epidemie geherrscht haben (anscheinend die ersten sicheren Recurrens-Beobachtungen in Tripolis); — aus Algier liegen Berichte vor von Billet, Friant & Cornet (1902 bezw. 1904 in Constantine), von Soulié & Gardon (1905), Lemaire (1911) sowie insbesondere von Sergent & Foley über eine Epidemie (42 Fälle) in Süd-Oran (1908), ferner aus Marokko von Breeze (1909). Auch aus Abes-

sinien (Doreau 1908 und Brumpt) und dem Sudan sind Fälle bekannt, von Cummins in Kordofan und von Bousfield & Balfour (1910) in Khartoum festgestellt. Diese „Sudan-Fälle" waren aber wahrscheinlich aus Aegypten eingeschleppt.

Ob und inwieweit es sich bei den in verschiedenen Gegenden Nordafrikas gefundenen Spirochäten um besondere Arten handelt, bedarf noch weiterer vergleichender Studien.

Immerhin glaubten schon Sergent & Foley auf Grund ihrer Beobachtungen im südlichen Oran (Algier) die bei der dortigen Epidemie gefundenen Spirochäten als eine besondere Art ansehen zu dürfen und nannten sie

Spirochaeta berbera Sergent,

also die Spirochäte beim Algier-Rückfallfieber.

Die Symptome der meist gutartigen — die unter schlechten hygienischen Verhältnissen lebende Bevölkerung befallenden — Krankheit gleichen eher denen des europäischen Rückfallfiebers als denen des afrikanischen Zeckenfiebers. Nach Sergent & Foley scheinen die Spirochäten etwas länger als die des amerikanischen und

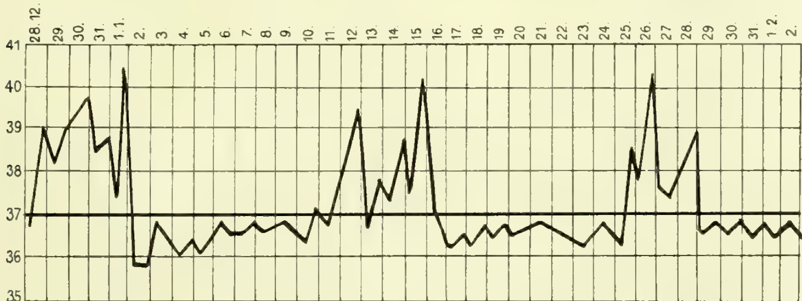


Fig. 5. Experimentelle Algier-Recurrens. Nach Sergent & Foley.

europäischen Recurrens. Sie ließen sich vom Menschen auf niedere Affen übertragen, aber nicht in Affenpassagen weiterzüchten. Die Uebertragung auf Ratten und Mäuse gelang fast stets; die Tiere bekamen meist nur eine leichte Infektion, an der sie nicht zugrunde gingen; Passagen gelangen nur bei ganz jungen neugeborenen Mäusen; Kaninchen, Meerschweinchen und Hühner ließen sich nicht infizieren. — Affen, die eine Infektion mit europäischen Spirochäten überstanden hatten, waren nicht gegen die Spir. berbera immun. Auch zeigte das Serum von europäischem Recurrens-Blut keinen agglomerierenden Einfluß auf die Sp. berbera und umgekehrt; mithin seien beide Stämme verschieden.

Sergent, Gillot & Foley teilten ferner mit, daß ihnen eine Spirochätenübertragung auf Affen durch Verimpfung des Inhalts von Kleiderläusen gelang, die einige Tage vorher Recurrensblut gesogen hatten. Entsprechende Versuche mit Wanzen und Flöhen schlugen fehl; auch die Zecke Argas persicus übertrug die Spir. berbera nicht im Tierversuch. — Im Jahre 1910 berichteten Sergent & Foley, daß sie zweimal die Krankheit mit Kleiderläusen übertragen konnten, indem sie Läuse von Kranken unter die Kleider von Gesunden brachten. Damit wäre die Uebertragungsmöglichkeit tat-

sächlich bewiesen, während den Versuchen der Uebertragung mit Läusemageninhalt keine direkte Beweiskraft zukommt.

Bei der Algier-Recurrens war Salvarsanbehandlung sehr erfolgreich (Sergent, Gillot & Foley).

Breeze beschrieb die Symptome des **Marokko-Recurrens** in Tanger: Anfälle von 4—12 Tagen, Intervalle von 3—8 Tagen, akute Milz- und Leber- sowie Rückenschmerzen, Delirien, Nausea, Gallenbrechen usw.

Die von Doreau bei einem **Abessinier** beobachteten Spirochäten sollen durchschnittlich 13—18 μ lang gewesen sein mit 4—6 Windungen, in der Form am meisten ähnlich den von Mackie beschriebenen indischen Spirochäten, jedenfalls von der Spir. Obermeieri und Spir. Duttoni verschieden.

Dreyer (1910) ließ die Frage, ob die **ägyptische Spirochäte** einer der bekannten Arten angehört oder eine besondere darstellt, noch offen. Bousfield, der die von ihm in Khartoum beobachteten Fälle (ägyptische Soldaten) auf Infektion in Aegypten zurückführt, glaubt ebenso wie Balfour — der diese Spirochäten studierte —, daß die ägyptische Spirochäte vielleicht identisch sei mit der Spir. berbera. Sie ließ sich von Menschen auf Affen übertragen, aber dann ebenso wie die Spir. berbera nicht weiterimpfen (nur 1 Versuch). Jedenfalls sei sie verschieden von der Spir. Obermeieri, Duttoni und auch Novyi.

Eine Berechtigung, die „Spirochaeta aegyptica" als eine weitere besondere Art aufzustellen, existiert vorläufig noch nicht. Die von Bousfield und Balfour beschriebenen Spirochäten waren 13,5—22,5 μ lang und 0,25 μ breit. Den Beobachtern fiel das häufige Vorkommen von Schleifenbildung, Ring- und 8-Formen auf. Uebertragungen gelangen auch auf Gerbils (Gerbillus pyargus), „desert mouse"; es entstand eine leichte Infektion mit nur einem Anfall. — Uebertragungsversuche durch Läuse und Versuche des Nachweises von Spirochäten oder Körnchenstadien in Läusen schlugen fehl. — Thézé berichtete (1911) über einen (ersten) Fall auf Madagaskar.

Literatur.

Balfour, A., Journ. of Royal Army Med. Corps, Vol. 15, H. 4, **1910** und IV. Rep. Wellcome Res. Lab., Khartoum, **1911**, p. 67.
Billet, Arch. méd. et pharm. milit., **1902**.
Blaizot, L., & Gobert, E., Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis, **1911**. IV.
Bousfield, L., Journ. of Roy. Army med. Corps, Vol. 15, H. 4, **1910** und IV. Report Wellcome Res. Lab., Khartoum **1911**, p. 62.
Breeze, G. R., Journ. of Trop. Med., **1909**, Nr. 7.
Brumpt, Bull. Soc. Path. exot., Vol. 1, Nr. 7 und 9.
Christopherson, J. B., Journ. of Trop. Med., **1909**, Nr. 23.
Cummins, A. G., Journ. of Royal Army med. Corps, Vol. 14, H. 2, **1909**.
Doreau, P., Bull. de la soc. path. exot., **1908**, 8.
Dreyer, W., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1910**, H. 2.
Friant, H., & Cornet, P., Arch. méd. et pharm. mil., **1904**.
Ibrahim, Tashim, Bull. soc. path. exot., **1911**, p. 369.
Lafforgue, Compt. rend. soc. Biol., **1903** und **1905**, T. 58 und Rev. méd., **1908**, Nr. 10.
Lemaire, Compt. rend. soc. Biol., T. 70, **1911** und Bull. soc. path. exot., T. 4, **1911**.
Nicolle & Ducloux, Compt. rend. soc. Biol., **1905**, 58.
Nicolle & Blaizot, Bull. soc. path. exot., T. 4, p. 658, **1911**.
Philipps, St. Barth. Hosp. Journ., **1905**.
Sandwith, Practitioner. London, Mai **1904**.

Sergent, E., & Foley, H., Bull. de la soc. path. exot., **1908**, Nr. 3.
— — Ann. de l'Inst. Pasteur, Mai **1910**.
Sergent, E., Gillot, V., & Foley, H., Bull. soc. de path. exot., T. 4, **1911**.
— — — Compt. rend. soc. Biol., T. 70, p. 1039, **1911**.
Soulié, H., & Gardon, J., Bull. médic. de l'Algérie, **1905**.
Soulié, H., Province médicale, Sept. **1907**.
Thézé, J., Bull. soc. path. exot., T. 4, p. 509, **1911**.

F. Amerikanisches Rückfallfieber.

Rückfallfieber war in Amerika schon seit 6—7 Jahrzehnten bekannt, man hielt es für identisch mit dem europäischen (Erreger = Spirochaeta Obermeieri).

Carlisle gibt einen bis zum Jahre 1844 zurückreichenden Ueberblick über Rückfallfieber-Beobachtungen in Amerika. Demnach scheinen die ersten Fälle im Jahre 1844 in Philadelphia durch irische Einwanderer eingeschleppt worden zu sein. In verschiedenen Teilen Amerikas sind Rückfallfieber, zum Teil in Epidemien beobachtet. So z. B. war in den Jahren 1869—71 eine Epidemie in Newyork und auch in Philadelphia. Ferner in Washington, New-Jersey und Connecticut sollen einzelne Fälle beobachtet sein. Im Jahre 1874 wurde eine Epidemie in Oroville, Kalifornien, unter chinesischen Arbeitern beobachtet. Auch aus Cuba, Mexiko und Panama sind einzelne Fälle berichtet, vom Panamakanal 31 Fälle in 3 Jahren von Darling (1909), ferner im Jahre 1907 von Blanchard aus Kolumbien. Zwar sind die neuerdings beobachteten und durch Spirochätennachweis bekräftigten amerikanischen Fälle nicht sehr zahlreich. Aber vielleicht werden sich auch hier — namentlich in manchen Gegenden des tropischen Amerikas — bei genaueren daraufhin gerichteten Untersuchungen gewisse, unter den verschiedensten Namen beschriebene Fieberarten schließlich als Recurrens entpuppen.

Ob und inwieweit die in Amerika im Laufe der Zeit beobachteten Erkrankungen eventuell auf Einschleppung aus Europa (durch Iren) oder Asien (durch Chinesen) oder aus Afrika (durch Sklaven)

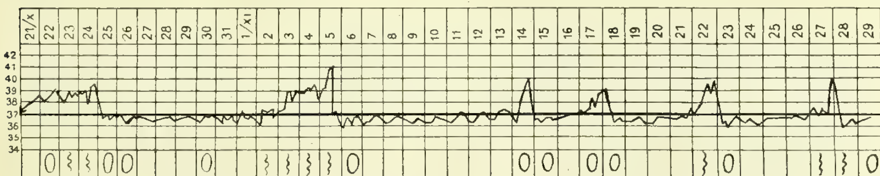


Fig. 6. Amerikanisches Rückfallfieber. Laboratoriumsinfektion, Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg.

zurückzuführen sind, läßt sich jetzt nicht mehr sicher feststellen. Wollte man die Möglichkeit solcher Einschleppungen gelten lassen, dann müßte man annehmen, daß der betreffende Spirochätenstamm allmählich andere Eigenschaften angenommen habe, ähnlich so wie das ja auch von gewissen Trypanosomenstämmen nicht für unwahrscheinlich gilt.

Carlisle (1906) behandelte vor einigen Jahren in Newyork einen Engländer, der wiederholt zwischen Newyork und Westindien gereist war, an Recurrens mit Spirochätennachweis. Norris, Pappenheimer & Flournoy sowie Novy & Knapp studierten diese Spiro-

chäten und fanden sie verschieden von Spir. Duttoni; sie hielten sie aber zunächst irrtümlich für die Spir. Obermeieri. Mackie (zit. nach Castellani & Chalmers) stellte fest, daß die amerikanischen Spirochäten mit der indischen Spir. Carteri nicht identisch waren. — Uhlenhuth & Haendel (1907) sowie unabhängig auch C. Fraenkel (1907) verglichen den von Novy erhaltenen Stamm, der in vielen Laboratorien gezüchtet wird, mit den europäischen und afrikanischen Spirochäten und kamen zu dem Resultat, daß morphologische und vor allen Dingen auch biologische Unterschiede existieren, auf die schon zum Teil S. 865 hingewiesen wurde. (Immunitätsreaktionen siehe auch bei Schilling.) Auch Manteufel, Schellack, ferner Darling sowie Robledo halten die amerikanische Spirochäte für eine selbständige Art.

Klinik. Während nach einigen amerikanischen Mitteilungen der Verlauf mit dem des Zeckenfiebers Aehnlichkeiten haben soll, zeigten einzelne in Deutschland beobachtete Laboratoriumsinfektionen (Manteufel, Bohne) einen etwas abweichenden Verlauf. In dem von Bohne beobachteten Falle folgten die späteren Anfälle schneller als die ersten (siehe Kurve, Fig. 6). Auch war das Allgemeinbefinden in den letzten Relapsen mehr gestört. Bei der von Manteufel berichteten Laboratoriumsinfektion war der letzte (fünfte) Anfall heftiger als die vorhergehenden und dauerte 48 Stunden. Manteufel schloß aus den Unterschieden im klinischen Verlauf gegenüber den von Carlisle berichteten Fällen, daß Zahl und Dauer der Fieberattacken und die Länge der fieberfreien Intervalle nichts der jeweiligen Art des Erregers Eigentümliches sind, sondern durch andere Umstände bedingt werden. — Die beiden genannten Laboratoriumsinfektionen glichen im übrigen in bezug auf die klinischen Symptome den bei dem europäischen Recurrens kurz geschilderten; vor allem bestanden in beiden Fällen die charakteristischen Symptome: Kopf-, Rücken- und Glieder- (Knochen-) Schmerzen sowie Milzvergrößerung. Bohne beobachtete auch deutliche Leukozytose während der Anfälle. — Interessant war, daß die Spirochäten sich trotz längeren Fortzüchtens in Ratten und Mäusen ($1^1/_2$—2 Jahre) für Menschen noch pathogen erwiesen hatten. Die Art der Infektion wurde in beiden Fällen nicht sicher ermittelt.

Nach Darling haben die Kranken 4—7 Wochen lang während der ganzen Krankheit (auch in den fieberfreien Intervallen) infektiöses Material im Blut.

Schellack nannte den Erreger des amerikanischen Rückfallfiebers:

Spirochaeta Novyi Schellack.

Auf die Schwierigkeit und Unsicherheit der morphologischen Unterscheidung von Spirochätenarten ist schon hingewiesen (S. 876). Auch die Größenverhältnisse sind schon erwähnt (S. 893). Darling (1909) wies darauf hin, daß eine morphologische Identifizierung von Spirochäten nicht möglich sei: er fand beträchtliche morphologische Variationen beim selben Stamm und bisweilen gar im selben Präparate. Nach Uhlenhuth & Haendel zeigen die Spirochäten des amerikanischen Rückfallfiebers die engsten und regelmäßigsten Windungen; am dicksten und stärksten, mit breiten flachen Windungen, sei die Spir. Duttoni; und zwischen diesen beiden Arten

stehe die Spir. Obermeieri; auch lebend sei eine Unterscheidung möglich. In ähnlicher Weise äußert sich auch SCHELLACK: bei der Spirochaeta Novyi herrsche bei gewisser Starrheit der Form die gleichmäßige Wellenbewegung vor; „die Intensität der Bewegung ist bedeutend geringer als bei Duttoni"; die europäische stehe in morphologischer Hinsicht der amerikanischen näher als der afrikanischen. Untersuchung der Spirochäten in Organschnitten ergab keine besonderen, sicheren Unterschiede zwischen den einzelnen Arten. — NOVY & KNAPP hatten auch schon geglaubt, ihre Spirochäte von Spir. Duttoni unterscheiden zu können. Als Merkmal führten sie u. a. an, daß sich bei den Spirochäten aus dem Fall CARLISLE keine „seitenständigen Geißeln" nachweisen ließen.

Dies gelang jedoch C. FRAENKEL ebenso wie bei den anderen Arten (S. 876). Endfäden (Periplastfortsätze) lassen sich auch bei der amerikanischen Spirochäte zeigen (NOVY & KNAPP, SCHELLACK u. a.).

Ueber Kulturversuche s. S. 879 u. 895.

Affen lassen sich infizieren in ähnlicher Weise wie mit europäischen Spirochäten, ferner gelingt die Infektion von Ratten und Mäusen. Nach NOVY & KNAPP tötet die Infektion die Tiere nicht, wie es bei der Spir. Duttoni so häufig der Fall ist; auch bleiben Rückfälle aus. — Bei der Sektion findet man: Anämie, Milz- und Lebervergrößerung. — BOHNE erwähnte noch folgende interessante Tatsache: Bei den Impfversuchen, auch mit Patientenblut, wurden Mäuse beobachtet, in deren Blut trotz häufiger, länger fortgesetzter, sorgfältiger Untersuchung keine Spirochäten nachzuweisen waren. Wurden nun solche Mäuse entblutet und das Blut auf mehrere Mäuse weiterverimpft, dann ging bei diesen wiederholt die Infektion in nachweisbarer Form an. BOHNE glaubt, daß bei dieser Art der Versuchsanordnung auch die europäischen Spirochäten direkt auf Ratten und Mäuse übertragbar seien. — Auch DARLING hat bei seinen Versuchen mit Panama-Recurrens festgestellt, daß Tiere, die eben die Infektion überstanden haben und solche zwischen den Paroxysmen noch infektiös sind (Tierimpfungen eventuell zur Diagnose wichtig).

Die Art der natürlichen Uebertragung steht noch nicht fest. Nach ROBLEDO soll in Columbien eine Zecke, Argas americanus, die Ueberträgerin sein.

DARLING glaubt, daß die Vernichtung der Spirochäten in den Endothelzellen der Leber stattfindet („phagocytosis by hepatic endothelium"). Denn bei getöteten Tieren wurden Spirochäten-Fragmente daselbst gefunden. Leberemulsion von kürzlich genesenen Tieren war infektiöser als Herzblut (dies spreche für Lebensfähigkeit der Fragmente). Relapse sollen durch Spirochäten zustande kommen, die nicht in die Portal-Zirkulation gelangt und nicht von Leberzellen aufgenommen sind.

Literatur.

BLANCHARD, R., Bull. acad. méd., Ser. 3, T. 57, Nr. 18, **1907**.
BOHNE, A., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**, H. 11.
CARLISLE, Journ. of inf. dis., Vol. 3, **1906**.
CASTELLANI, A., & CHALMERS, A. J., Manual of trop. med., London, Baillière, Tindall & Cox, **1910**.
DARLING, S. T., Arch. internat. med., 15. VIII. **1909**.

Fränkel, C., Hyg. Rundschau, **1907**.
Goldfarb, S. J., Med. Rec. New York, **1908**.
Kiefter, Ch. F., Journ. Amer. med. assoc., Vol. 48, **1907**.
Manteufel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 27, H. 2, **1907**.
Norris, Pappenheimer & Flournoy, Journ. of infectious dis., Vol. 3, **1906**.
Novy & Knapp, Journ. of infectious dis., Vol. 3, **1906**.
Robledo, E. T., Bull. de la soc. de path. exot., **1909**, Nr. 3.
Schellack, C., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 27, H. 2, **1907**.
Uhlenhuth & Haendel, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, H. 1, **1907**.

G. Das Rückfallfieber in Asien.

Aus den verschiedensten Teilen Asiens sind Rückfallfieber, zum Teil schon seit längerer Zeit bekannt, in erster Linie aus Indien. Während nach Castellani & Chalmers die Spuren bis ins 18. Jahrhundert zurück zu verfolgen sind, stammt die erste sichere klinische Beobachtung von Lyall aus der Punjaub-Epidemie 1852—1853. — Vandyke Carter wies in Bombay im Jahre 1877 (publiziert 1882) zum ersten Male Spirochäten bei Kranken nach. Nächst V. Carter machten sich später besonders Mackie (1907) und Chosky um die Erforschung des indischen Rückfallfiebers verdient. Namentlich im letzten Jahrzehnt sind wieder ausgedehnte Epidemien in Indien aufgetreten, so besonders in Bombay. Die Gegend von Bombay scheint überhaupt die Heimat der Krankheit zu sein; aber auch in dem Punjaub, in den Kumaon Hills und in den Nordwest-Provinzen ist sie bekannt (Castellani & Chalmers).

Das indische Rückfallfieber.

Am eingehendsten erforscht und beschrieben ist das indische Rückfallfieber, „Bombay spirillar fever“ (Mackie) oder „Bombay relapsing fever“ (Chosky). Nach verschiedenen Berichten zeichnet es sich durch große Bösartigkeit vor den anderen Formen aus. Weitere Unterschiede, namentlich gegenüber der afrikanischen Form, zeigen sich in der Zahl der Anfälle. Der

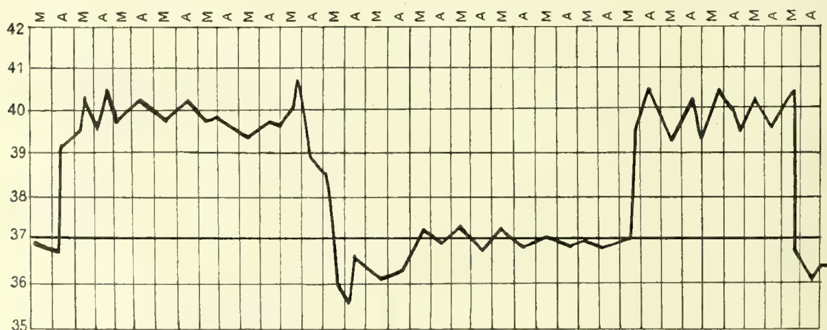


Fig. 7. Indisches Rückfallfieber (2 Anfälle). Nach Daniels & Wilkinson.

erste Anfall dauert meist 6—7 Tage; gegen Ende des Anfalls oder im Abfall häufig Kollaps; die späteren Anfälle sind meist kürzer. Nach Choskys Beobachtungen hatten etwa 50 Proz. der Bombay-Fälle keinen Rückfall, 40 Proz. nur einen, 7 Proz. zwei und 3 Proz. drei oder mehr Relapse. Nicht selten wurden abortive Anfälle beobachtet, die nur wenige Stunden dauerten. Nach Rogers (zit. bei Castellani & Chalmers) gestaltete sich die Prozentzahl der Relapse

etwas anders, nämlich: ohne Relaps: 23 Proz., mit 1 Relaps: 49,2 Proz., mit 2 Relapsen: 20 Proz., 3 Relapsen: 5 Proz. und mit 4 Relapsen: 2 Proz. — Die Apyrexien zwischen dem ersten Anfall und ersten Relaps schwanken zwischen 5—19 Tagen, am häufigsten betragen sie 7 Tage; der 2. Relaps folgt gewöhnlich 8 Tage nach dem ersten (CHOSKY).

Die weiteren **klinischen Symptome** des indischen Rückfallfiebers entsprechen in mancher Hinsicht denen der anderen Formen. Der Anfall kommt meist plötzlich, aber gewöhnlich ohne ausgesprochenen Schüttelfrost (CASTELLANI & CHALMERS). Die Prostration nach dem ersten Anfall ist eine viel größere als bei dem europäischen Rückfallfieber. Komplikationen sind bei der indischen Form häufiger; und insbesondere ist der Uebergang in die biliöse Form („bilious remittent fever", „icteric fever", „bilious-typhus type") recht häufig; nach CASTELLANI & CHALMERS kommt dabei außer schwerem Ikterus ein rotfleckiger Ausschlag zur Beobachtung. — Schwerer Ikterus bei langdauernden, unregelmäßigen, mit lytischem Temperaturabfall endenden Anfällen ist ein böses Omen. Todesfälle erfolgen meist gegen Ende des Anfalls oder im Kollaps während oder kurz nach der Krise. Gerade deshalb, weil in Indien die unter den elendesten Verhältnissen lebenden Kranken vielfach erst in moribundem Zustande ins Krankenhaus eingeliefert werden, ist die Mortalität so hoch. VANDYKE CARTER beobachtete eine Mortalität von 18 Proz. MACKIE gab eine durchschnittliche Sterblichkeit von 38 Proz. an unter 3196 Fällen in Bombay. Nach CHOSKY, der das indische Rückfallfieber als die bösartigste Form bezeichnet, soll bei den letzten Bombay-Epidemien unter 7131 Fällen eine Mortalität von 30,7 Proz. festgestellt sein; zeitweise, besonders nach der großen Hungersnot, stieg sie auf über 40 Proz.

Der Erreger des indischen Rückfallfiebers ist von MACKIE

Spirochaeta Carteri

benannt, deren Länge 10—16 μ betragen soll. Nach MACKIE geschieht die Vermehrung durch Querteilung; undulierende Membran und Seitengeißeln konnten nicht festgestellt werden, dagegen mittelst Löfflerbeize die feinen geißelartigen Endfortsätze. MACKIE sowie NOVY & KNAPP beschrieben morphologische Unterschiede zwischen der amerikanischen und indischen Spirochäte; nach MACKIE sind die amerikanischen Spirochäten kleiner und dünner und färben sich zarter. Wichtiger als die morphologischen Differenzen sind die auch von anderer Seite bestätigten biologischen Unterschiede, die eine Trennung der indischen Spirochäten von anderen Arten, namentlich durch Immunitätsverhältnisse gestatten. STRONG schloß allerdings auf Grund seiner Tierversuche nur, daß das Bombay spirillum fever von dem afrikanischen Rückfallfieber sicher verschieden sei, daß es dem europäischen und amerikanischen aber sehr nahe stehe, wenn nicht gar damit identisch sei. — MACKIE berichtete, daß er wiederholt im Urin von Recurrenskranken „Spirillen" fand; eine Tierinfektion mit solchen Urin gelang jedoch nicht.

Die Spirochaeta Carteri läßt sich leicht auf Affen übertragen. Während die mit Spir. Duttoni infizierten Affen in der Regel mehrere Anfälle durchmachen, sollen nach LAMB (zit. bei CASTELLANI

& Chalmers) die indischen Spirochäten nur einen einzigen Anfall hervorrufen.

Nach Mackie sind auch verschiedene Ratten- und Mäusearten für direkte Infektion mit Menschenblut empfänglich; bei Mäusen konnte sogar eine Infektion durch die unverletzte Haut zustande gebracht werden, bei Affen durch wiederholte Nadelstiche von infizierten auf ein gesundes Tier und auch durch Verfütterung von spirochätenhaltigem Material; hierbei dauerte die Inkubation etwas länger.

Eine interessante Beobachtung Mackies war ferner folgende: Ein Affe wurde mit spirochätenfreiem Blut eines Patienten in der Apyrexie gespritzt. 5 Tage später hatten der Patient und der Affe gleichzeitig einen Anfall, beide mit Spirochäten. Mackie schloß daraus: 1) daß die Spirochäten im peripheren Blut nach dem Anfall in einer unerkannten oder ultramikroskopischen Form bleiben; 2) daß das Blut auch in der Apyrexie infektiös ist und 3) daß es einen Entwickelungszyklus der Spirochäten gibt, der jedesmal mit dem Erscheinen der Spirochäten in bestimmten Intervallen zu einer Krisis kommt („comes to a crisis"). — Andererseits sprechen die gelungene direkte Uebertragung durch Nadelstiche, die Möglichkeit der direkten Ueberimpfung durch defibriniertes Blut oder durch Verfütterung dafür, daß bei der Uebertragung die Annahme eines Entwickelungs-Zwischenstadiums nicht notwendig ist.

Die natürliche Uebertragung geschieht nach Mackie wahrscheinlich durch Läuse, Pediculi corporis. Zwar gelang auch einmal die direkte Infektion eines unter 6 Affen durch Ansetzen von 30 Wanzen, die kurz vorher an einem kranken Affen gesogen hatten; und Mackie konnte auch in einer unter 53 Wanzen, die aus Betten von Kranken gesammelt waren, einige Spirochäten nachweisen. Aber viel wichtiger schien die folgende Beobachtung: Bei einer Recurrensepidemie in einer Missionsanstalt erkrankten nach Mackie viel mehr Knaben als Mädchen. Es stellte sich heraus, daß diese Knaben viel mehr mit Pediculi corporis behaftet waren als die Mädchen. — Bei den Untersuchungen der von den Kindern gesammelten Läuse erwiesen sich die weiblichen Exemplare viel häufiger mit Spirochäten infiziert als die männlichen; 14 Proz. der von Knaben gesammelten Pediculi hatten Spirochäten im Vergleich zu 2,7 Proz. von den Mädchen. Die Eier dagegen waren frei. Bei den infizierten Tieren fanden sich die Spirochäten im Magen und im oberen Abschnitt des Verdauungstraktus; das aus dem Munde ausgedrückte Sekret enthielt sehr viele Spirochäten. Mackie nimmt daher Uebertragung durch das Mundsekret beim Stechen an. In Kopfläusen wurden keine Spirochäten gefunden. Nach Mackie kommt Flöhen und Moskitos keine wesentliche Rolle für die Uebertragung zu. Dagegen glaubt Rogers (zit. bei Castellani & Chalmers), daß Moskitos eher in Frage kämen als Wanzen. — In Krankenhäusern sollen Infektionen durch das Blut von infolge der Erkrankung abortierenden Frauen mittels Blutübertragung (Kontakt) möglich sein. Die Spirochäten können ja durch die unverletzte Haut eindringen (Mackie).

Das China-Rückfallfieber

ist bei Jefferys & Maxwell kurz beschrieben. Klinisch ist die Krankheit dem europäischen Typus sehr ähnlich. Der erste Anfall

dauert 5—6 Tage; die Apyrexie 4—5 Tage. Die folgenden Relapse (5 und noch mehr sind beobachtet) verlaufen leichter als der erste Anfall und dauern meist 2—3 Tage. Mortalität etwa 6 Proz. Die Uebertragung erfolgt nach JEFFERYS & MAXWELL wahrscheinlich durch Wanzen.

Nach JEFFERYS & MAXWELL sind Recurrensfieber in manchen Teilen Chinas nicht grade selten beobachtet. Der erste Parasitenbefund ist von HILL in Pakhoi im Jahre 1904 berichtet; seitdem seien häufig Fälle mit Spirochätenbefund in Shanghai und Hankow beobachtet worden. Epidemien wurden ferner namentlich aus Nordchina, in Begleitung mit Hungersnot bekannt; insbesondere sind in folgenden Provinzen Rückfallfieber festgestellt: Chili, Kiangsu, Hupei, Kwangtung, Hongkong, Tientsin, Hankow und Pakhoi; endlich in Szetchuan (JUVEAU-DUBREUIL, 1911). — Nach UTHEMANN & FÜRTH trat im Jahre 1898, von Schantung eingeschleppt, in Tapautau (Schutzgebiet Kiautschou) eine Rückfallfieberepidemie auf. Seitdem blieb die Krankheit bis auf einzelne Fälle beschränkt und zeigte nur im Jahre 1910 im Litsuner Gefängnis den Charakter einer kleinen Epidemie, ohne daß dabei ein Europäer erkrankt wäre.

Weitere Verbreitung hat, namentlich in den letzten Jahren, das **„Fièvre recurrente“** auch in **Französisch-Tonkin,** nach IMBERT (1910) anscheinend seit 15 Jahren dort eingeschleppt. Im Jahre 1908 sollen bei einer Epidemie 44 Proz. der Bevölkerung befallen gewesen sein.

Das Rückfallfieber in Tonkin verlief in den letzten Jahren (ähnlich wie in Indien) mit hoher Mortalität, nach CHAMBERLAIN, BLOOMBERGH & KILBOURNE 27 Proz. (im Jahre 1908) bis 42 Proz. (1907). Affen und auch weiße Mäuse lassen sich direkt mit menschlichem Blut infizieren. Die Virulenz für Mäuse war anfangs gering, nach 8 Passagen aber bedeutend gesteigert (MATHIS & LÉGER). Die Uebertragungsart ist noch nicht nachgewiesen.

Von den bisher genannten Hauptherden des asiatischen Kontinents sind Verschleppungen nach den benachbarten Inseln (Philippinen, Niederl. Indien u. a. m.) berichtet. — Auf Ceylon wurden auch 2 Fälle beobachtet (CASTELLANI).

Das **Recurrensfieber in Süd-Arabien,** von M. CARTER beschrieben, soll wahrscheinlich durch Zecken übertragen werden. CARTER will Längsteilungen beobachtet haben. Ueberimpfungen auf Ratten gelangen.

Nach CHOSKY gehört auch vielleicht die **„disease of Miana“** in Nord-Persien zur Gruppe der Rückfallfieber.

Nachtrag: SCHNEIDER (Arch. für Schiffs- u. Trop.-Hyg., 1912, H. 5) hat neuerdings zahlreiche Rückfallfieberfälle in **Nordsyrien** beim Bagdadbahnbau festgestellt. Die „spezifische Schlafquartierskrankheit“ scheint daselbst bis weit ins Innere hinein verbreitet zu sein. Besonders interessant an den von SCHNEIDER eingehend berichteten Beobachtungen sind die fast stets beobachteten Schwellungen bzw. Rötungen der Papille des Ductus Stenonianus und die Heilwirkung des Arrhenal: Nach 5 cg intravenös verschwanden die Spirochäten in 7—13 Stunden.

Mühlens konnte im September 1912 das Vorkommen von Recurrens in Betlehem (Palästina) feststellen. Die Spirochäten fanden sich im „dicken Tropfen" ziemlich zahlreich, zum Teil in aufgerollten Formen.

Literatur.

Carter, R. M., Ind. med. Gaz., **1908**, p. 370.
Carter, V., Spirillum fever. London **1882**.
Castellani, A., Diskuss.-Bem. Siehe Journ. of Trop. Med., 1. VII. **1908** bei Harford.
Castellani, A., & Chalmers, A. J., Manual of Tropical Medicine. London Baillière, Tindall & Cox, **1910**.
Chamberlain, W. P., Bloombergh, H. D., & Kilbourne, E. D., Military Surg., Vol. 28, Nr. 2, **1911**.
Chosky, Transact. Bombay Medic. Congress. Bombay, Times Press, **1909**.
Daniels, C. W., & Wilkinson, E., Tropical Medicine and Hygiene. London John Bale, Sons & Danielsson, Ltd., **1909**.
Hill, Journ. of Trop. Med. and Hyg., **1904**, p. 35.
Jefferys, W. H., & Maxwell, Y. L., Diseases of China. Philadelphia, P. Blakiston's Son & Co., **1910**.
Juveau-Dubreuil, H., Bull. soc. pathol. T. 4, p. 510, **1911**.
Imbert, Ann. hyg. méd. colon., **1910**, p. 189.
Kiewiet de Jonge, Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië, **1907**, Deel 47.
Mackie, F. P., Lancet, **1907**, Nr. 4396.
— Brit. med. journ., **1907**, Nr. 2450.
Mathis, C., Compt. rend. soc. Biol., **1908**, Nr. 15.
Mathis, C., & Léger, M., Bull. de la soc. de path. exot., T. 3, p. 75, **1910**.
Römer, R., Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië, Deel 44.
Rogers, L., Fevers in the Tropics. London **1908**. Oxford Med. Publ.
Strong, R. P., Phil. Journ. of science, Ser. B, Vol. 4, p. 187, **1909**.
Uthemann & Fürth, Tsingtau. 4. Beiheft zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1911**, p. 34 u. 35.
Yersin, Compt. rend. soc. Biol., T. 60, Nr. 22, **1906**.

Anhang:

Tabelle für Recurrensspirochäten-Differenzierung.

(Nach Chosky-Balfour).

Chosky (Transact. Bombay med. Congress 1909) hatte in einer Uebersicht die Charakteristika der verschiedenen Spirochätenarten und der durch sie veranlaßten Erscheinungen zusammengestellt. Diese Tabelle ist von Balfour (Rep. Wellcome Trop. Res. Lab. Khartoum, 1911) noch ergänzt worden. Wenn auch manche Daten der Tabelle mit den Angaben anderer Autoren nicht genau übereinstimmen, so sei doch die Zusammenstellung Balfours hier in Uebersetzung wiedergegeben, da sie in den Hauptpunkten eine schnelle Orientierung gestattet.

	Spir. Obermeieri (Europa)	Spir. Duttoni (Zentralafrika)	Spir. berbera (Algier)	Spir. aegyptica? (Aegypten) (vielleicht Spir. berbera?)	Spir. Novyi (Amerika)	Spir. Carteri (Asien)
Minimallänge	12 μ	13 μ	12 μ	13,5 μ, mitunter nur 12 μ bei aufgerollten Formen	7—9 μ	12 μ
Form	Spiralig gewunden	Weite Windungen, „open flexures“	Unregelmäßige weite Windungen	Unregelmäßige weite Windungen	Regelmäßige Spiralen	Weite Windungen, „Open flexures“
Geißeln	Peritrich	Peritrich?	?	?	Endgeißel (Novy) Peritrich (C. Fränkel)	?
Tierempfänglichkeit	Kleine Nagetiere nur nach Affenpassage	Kleine Nager und manche andere Tiere sehr empfänglich	Ratten und Mäuse schwierig infizierbar. Affen empfänglich	Affen und Gerbils (letztere nur leicht erkrankend)	Kleine Nager sehr empfänglich	Kleine Nager nur schwierig infizierbar
Verlauf der Infektion bei Tieren	Milde	Sehr schwer	Meist milde	Sehr leicht	Schwer	Sehr leicht
Weiterimpfungen (Passagen, bei Tieren)	Affenpassagen positiv. Auch Mäusepassagen möglich (Fülleborn & Mayer)	Bei Affen und den meisten anderen Tieren positiv (Breinl & Kinghorn)	Affenpassage negativ, Mäusepassage schwierig	Affenpassage wahrscheinlich negativ. Gerbil-Passage positiv	Affen- und Mäusepassagen positiv	Affen- und Mäusepassagen positiv (Mackie)
Krankheitsverlauf beim Menschen	Ein, manchmal zwei Relapse	Vier oder fünf Relapse	Ziemlich schwer	Ziemlich ernst	?	Schwer, 1 oder 2 Relapse
Parasitenzahl im menschlichen Blut	Schwere („heavy“) Infektion	Sehr spärlich	Verschieden	Veränderlich	?	Verschieden
Natürliche Uebertragung	?	Zecken	Läuse?	Läuse?	?	Läuse?
Serumreaktion	Immunserum ohne Wirkung auf Spir. Novyi und Duttoni	Immunserum ohne Effekt auf Spir. Novyi und Obermeieri	Immunserum wahrscheinlich ohne Effekt auf Spir. Obermeieri	?	Immunserum ohne Einfluß auf Spir. Obermeieri, Duttoni und Carteri	Immunserum ohne Einwirkung auf Spir. Novyi.

	Spir. Obermeieri (Europa)	Spir. Duttoni (Zentralafrika)	Spir. berbera (Algier)	Spir. aegyptica? (Aegypten) (vielleicht Spir. berbera?)	Spir. Novyi (Amerika)	Spir. Carteri (Asien)
Inkubation beim Menschen	5—7 Tage	7—10 Tage	Nicht festgestellt	Zweifelhaft. Vielleicht über 12 Tage	5—7 Tage	7 Tage
Dauer des 1. Anfalles	5—6 Tage	Durchschnittlich 3 Tage (selten 4—5 Tage)	5—7 Tage	2—8 Tage	5—6 Tage	5—7 Tage
Dauer der Apyrexie	7—10 Tage	1—8 Tage (gelegentlich 10—18 Tage)	6—16 Tage, gewöhnlich 7—8 Tage	2—9 Tage, am häufigsten 6 Tage	7—10 Tage	5—13 Tage; gelegentlich bis 19 Tage
Zahl der Relapse	1—2 Tage	3—5, bisweilen bis 11	1—2, mitunter mehr, dann sehr leicht	1—2, eventuell 3	1 Anfall, selten 2—5	1 Relaps in 40 Proz., 2 in 7 Proz. und 3 oder mehr in 3 Proz. der Fälle.
Fehlen von Relapsen	?		?	In einem Falle („in one case“)	Nicht selten	In 50 Proz.
Frost und Schweiß	Deutlich ausgesprochen	Frost in 50 Proz.; Schweißstadium deutlich	Frost nicht erwähnt, Schweiß ausgesprochen	Vorhanden („rigors only in one case“)	Vorhanden	Sehr häufig
Schmerzen in Gliedern, Muskeln etc.	Deutlich	Häufig	Häufig	Vorhanden	Vorhanden	Sehr häufig
Toxämie (bilious-typhus type)	Erwähnt	?	Fehlt	„Possibly in one case“	Erwähnt	In 10—20 Proz.
Geringe Pulszahl nach der Krise	Vorhanden	?	Keine Angaben	Offenbar nicht bemerkt	Vorhanden	Meist vorhanden
Zunge	Breit und feucht „large and moist“ (außer bei schwerer Infektion)	?	Feucht, weiß und im Zentrum belegt	Weiß und belegt	Wie bei Russ. Spir.	Breit („large“), welk („flabby“) u. feucht, außer in schweren Infektionen
Appetit	Schlecht, manchmal Heißhunger, „voracious“	?	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Schlecht	Schlecht, selten Heißhunger

	Spir. Obermeieri (Europa)	Spir. Duttoni (Zentralafrika)	Spir. berbera (Algier)	Spir. aegyptica? (Aegypten) (vielleicht Spir. berbera?)	Spir. Novyi (Amerika)	Spir. Carteri (Indien)
Ikterus	Schwach, außer bei schwerer Erkrankung	Selten in Uganda	Ausnahmsweise, dann leicht	Fehlt	Leicht, außer bei schwerer Infektion	In 70–80 Proz., besonders schwer bei Toxämie
Gallenbrechen	Nicht selten	Gewöhnlich nicht	Nicht erwähnt. Erbrechen kommt vor	Nicht erwähnt. Erbrechen kommt vor	Nicht ungewöhnlich	In 70–80 Proz.
Diarrhöe	Von kurzer Dauer	Am Kongo stets; sonst selten	Selten	Fehlt	Mäßig	In 12 Proz.
„Tympanites“	Schwer bei Toxämie	?	Häufig	Nicht erwähnt	Schwer bei Toxämie	Unveränderlich vergesellschaftet mit Toxämie
Schlucken, Singultus („hiccough“)	Vorhanden	Erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Vorhanden	Oft vorhanden
Hämorrhagien im Magen und Intestinum	Nicht häufig	?	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht häufig	Häufiger als bei den anderen Arten
Leber	Vergrößert	Vergrößert	Vergrößert, weich	Weich, nicht sehr ausgesprochen vergrößert	Vergrößert	Vergrößert und weich
Milz	Vergrößert	Vergrößert	Vergrößert, weich	Vergrößert u. weich	Vergrößert	Vergrößert u. weich
Parotitis	Erwähnt	?	?	?	?	In etwa 10 Proz.
Urin	Lebhaft gefärbt. Menge gering („high coloured“)	?	Dunkel; viel Urobilin, geringe Albuminurie	Keine Albuminurie	Lebhaft gefärbt („high coloured“)	Spärlich, Gallenfarbstoffe
Hämaturie	?	?	Fehlt	Fehlt	Vorhanden	? Häufiger als andere Hämorrhagien
Epistaxis	Erwähnt	Erwähnt	Erwähnt	Erwähnt	Häufiger als andere Hämorrhagien	In 10—15 Proz.
Lungensymptome	Erwähnt	Erwähnt	Erwähnt	Erwähnt	Vorhanden	Vorhanden, häufig bei Toxämie
Delirium	Erwähnt	Selten	Fehlt	Fehlt	Vorhanden	Nicht selten. Mitunter maniakalische Symptome
Facialisparese	?	Erwähnt	Fehlt	Fehlt	?	Nicht beobachtet
Augenaffektionen	Erwähnt	Häufig (Moffard, Harford, Cook)	Geringe conjunctivale Injektion	Fehlen	Erwähnt	In 1 Proz. vorhanden
Herpes labialis	Nicht ungewöhnlich	?	Kommt vor	Kommt vor	?	Nicht ungewöhnlich
Sterblichkeit	Gering, unter 5 Proz., außer bei schweren Infektionen	13,6 Proz. (?); etwa 50 Proz. am Zambesi (?), wahrscheinlich weniger	0 Proz. (42 Fälle)	0 (8 Fälle)	2—4 Proz., selten 10 Proz., höher bei Toxämie	30—40 Proz. insgesamt. Nach Abzug der Toxämiefälle 15—20 Proz.

Erklärung der Tafeln.

Tafel I.

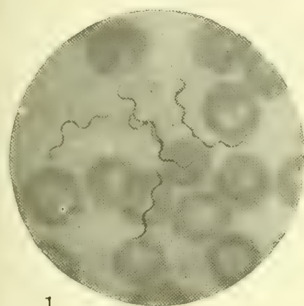
Die Photogramme sind sämtlich bei 1000-facher Vergrößerung aufgenommen.

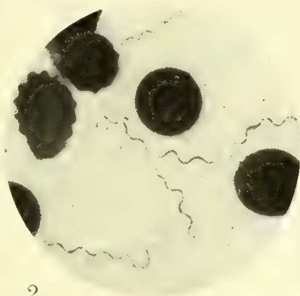
Fig. 1. Russische Recurrensspirochäten im Menschenblut.
„ 2. Afrikanische Recurrensspirochäten im Menschenblut.
„ 3. Afrikanische Recurrensspirochäte. Lange Form aus Kollodiumsäckchenkultur. (LEVADITI.)
„ 4. Amerikanische Recurrensspirochäte im Menschenblut (Laboratoriumsinfektion).
„ 5. Wie 4. Kleine und größere unregelmäßig gewundene Form.
„ 6. Indische Recurrensspirochäte aus Menschenblut.
„ 7 u. 8. Wie 6. Aufgerollte Formen.
„ 9. Afrikanische Recurrensspirochäte nach ZETTNOWs Geißelfärbung.
„ 10. Spirochaeta Theileri (Teilung?) und Trypanosoma Theileri in Rinderblut.
„ 11. Spir. Theileri in Haufenform aus Rinderblut.
„ 12. Amerikanische Recurrensspirochäten aus künstlich infizierter Maus.
„ 13. Afrikanische Recurrensspirochäten aus künstlich infizierter Maus.
„ 14. Wie 12. Färbung im dicken Tropfen.
„ 15. Spir. Duttoni, Kulturformen nach LEVADITI.

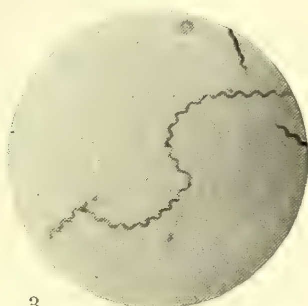
Tafel II.

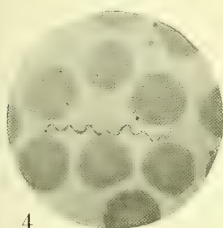
Die Abbildungen entsprechen 1000-facher Vergrößerung und sind, außer Fig. 8, nach GIEMSA gefärbt.

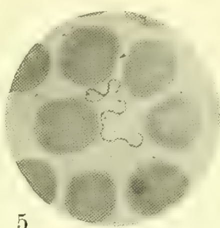
Fig. 1. Russische Recurrensspirochäten im Menschenblut (entsprechend Tafel I, Fig. 1).
„ 2. Indische Recurrensspirochäten im Menschenblut.
„ 3. Amerikanische Recurrensspirochäten im Menschenblut.
„ 4. Afrikanische Recurrensspirochäten im Menschenblut (Tropfenpräparat).
„ 5. Amerikanische Recurrensspirochäten im Mäuseblut (Tropfenpräparat).
„ 6. Afrikanische Recurrensspirochäten im Mäuseblut (Ausstrichpräparat).
„ 7. Spirochaeta Duttoni, Kulturformen, nach einem Präparat LEVADITIs gezeichnet.
„ 8. Afrikanische Recurrensspirochäten im Mäuseblut, Schnitte, nach LEVADITIs Silbermethode gefärbt.


1

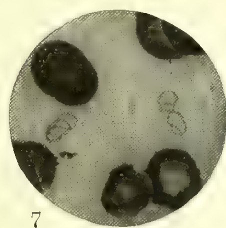

2

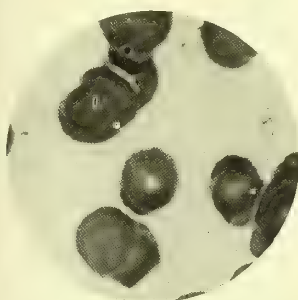

3

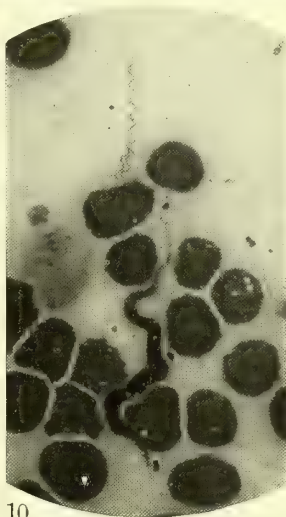

4

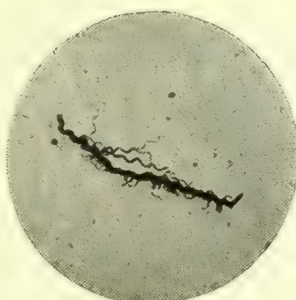

5

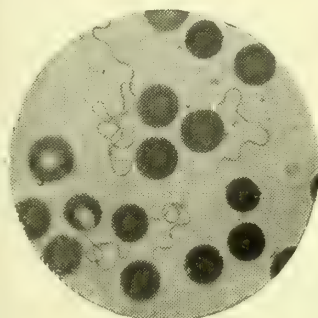

6

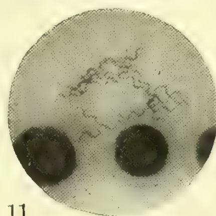

7

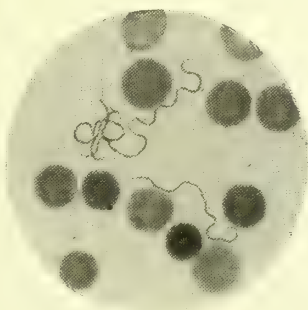

8

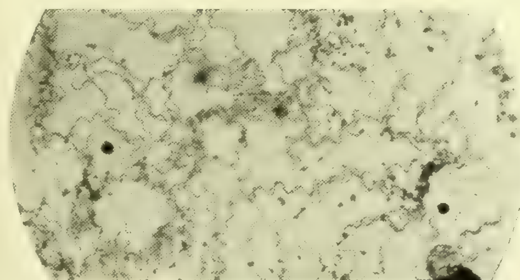

10

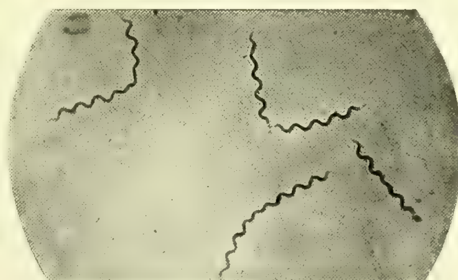

9


12


11

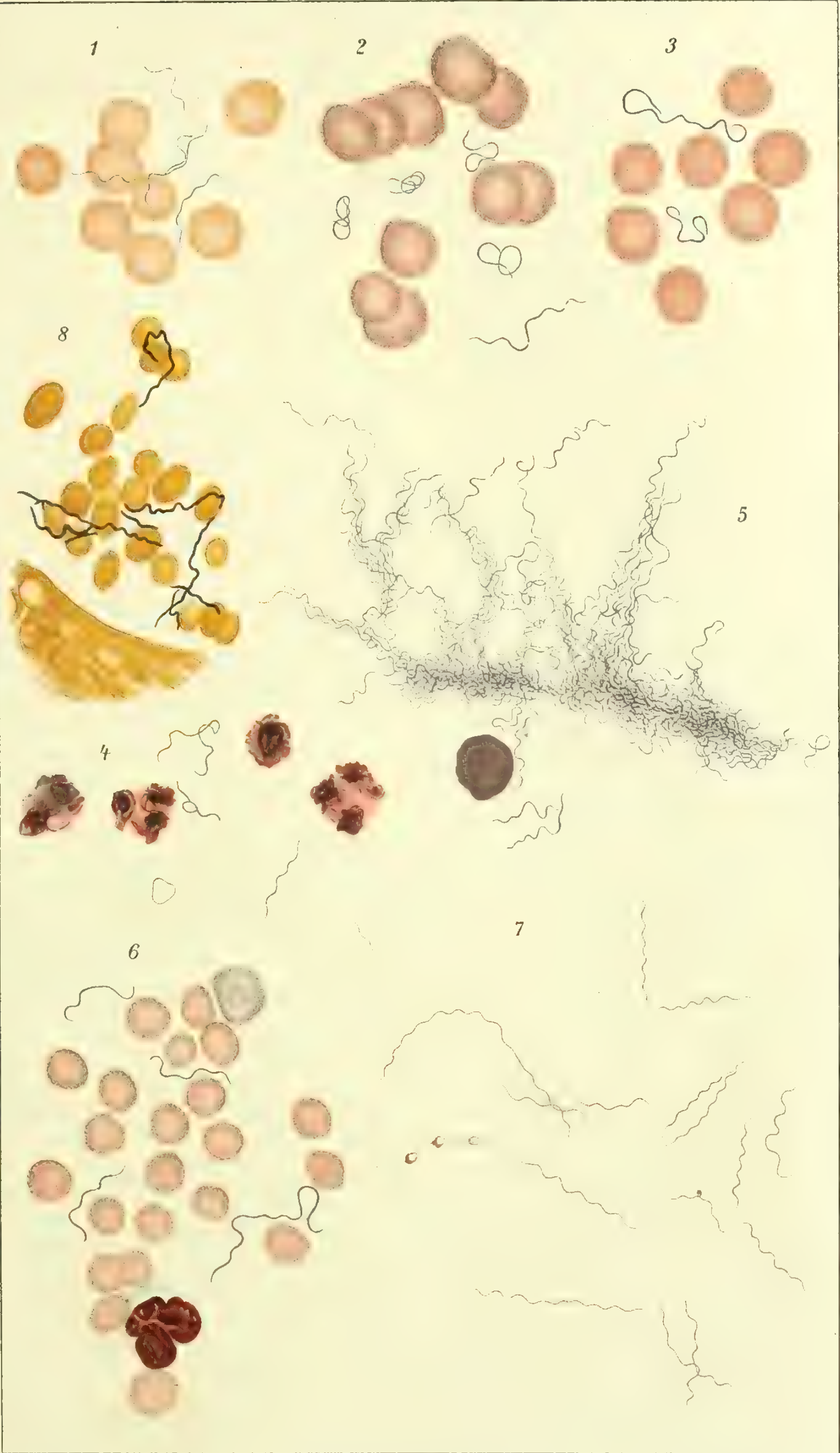

13


14


15

Mühlens phot.

Verlag von **Gustav Fischer in Jena.**



Classen u. Sikora pinxit

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

P. Weise, Lith., Jena.

XVII.

Andere, zum Teil als pathogen geltende Spirochäten.

Von

Prof. Dr. **P. Mühlens**
in Hamburg.

Mit 2 Tafeln und 3 Figuren im Text.

Außer den sicher pathogenen Spirochäten bei den Recurrenserkrankungen, der Hühner- und Gänsespirochätose sowie Syphilis und Framboesie gibt es noch eine große Zahl anderer, denen zum Teil pathogene Bedeutung beigemessen wird. Auch bezüglich dieser Arten haben die Forschungen der letzten Jahre mancherlei Aufschlüsse gebracht, wenn auch noch lange nicht alle Streitfragen, namentlich bezüglich Systematik und Pathogenität, gelöst sind. Schon heute existieren so viele Spirochätennamen, daß sich selbst der Spezialist kaum noch zurechtzufinden weiß. Zweifellos gehören manche der unter den verschiedensten Benennungen beschriebenen Arten zusammen. Weitere eingehende vergleichende morphologische, biologische und epidemiologische Studien müssen in dieser Hinsicht noch Aufklärung bringen, und voraussichtlich können dann manche der vielen schönen Namen wieder verschwinden. Im allgemeinen sollte man aber fürderhin mit neuen Bezeichnungen so lange warten, bis sich ihre Berechtigung absolut sicher begründen läßt, damit die schon hinreichend vorhandene Uneinigkeit nicht noch größer wird.

Da auch die nicht pathogenen Spirochäten von Interesse, namentlich in differentialdiagnostischer Hinsicht sind, so dürfte es zweckmäßig sein, sie in diesem Kapitel auch kurz zu skizzieren. Die folgenden Angaben machen keinen Anspruch auf absolute Vollständigkeit, da für eine lückenlose Besprechung in diesem Handbuche der Raum nicht zur Verfügung steht. Aus demselben Grunde können auch die Spirochäten, über deren pathogene Bedeutung noch keine Sicherheit herrscht, nur kurz beschrieben werden.

A. Spirochäten beim Menschen.

I. Die Mundspirochäten.

Morphologie: Fast in jeder normalen Mundhöhle lassen sich — das ist schon lange bekannt — neben vielen anderen Mikroorganismen auch Spirochäten nachweisen. Sie finden sich besonders zahlreich im Belag der Zähne am Zahnhals unter dem Zahnfleischrand,

namentlich auch dann, wenn das Zahnfleisch entzündet ist (so bei Gingivitis marginalis). Untersucht man derartiges Material vom Zahnbelag lebend oder in gefärbten Ausstrichen, dann erkennt man leicht, daß die reichlich vorhandenen Spirochäten in Länge, Dicke, Windungen, Art der Bewegung und Färbung keineswegs alle miteinander übereinstimmen. Gleichwohl nahm Miller[1] (1884 und 1892), dem wir ausführliche Beschreibungen der Mikroorganismen der Mundhöhle verdanken, nur eine Mundspirochätenart an, die **Spirochaeta denticola s. dentium.** Er beschrieb sie (1892) als 8—25 μ lange Schrauben von sehr ungleichen Windungen und ungleicher Dicke; sie zeigten große Differenzen in ihrer Affinität für Farbstoffe; „die dickeren nehmen meist den Farbstoff viel schneller auf als die dünneren; sie haben auch weniger und höhere Windungen". Miller nahm also eine Art an, die eine gewisse Polymorphie zeigt. Im Gefolge der Pallida-Forschungen fand das Studium anderer Arten, auch der Mundspirochäten, lebhafteres Interesse. So beschäftigten sich im Jahre 1906 insbesondere v. Prowazek & E. Hoffmann sowie Hartmann & Mühlens[3] ziemlich gleichzeitig und unabhängig voneinander mit den Mundspirochäten. Beide Forscherpaare kamen zu demselben Ergebnis, daß unter den Mundspirochäten sicher mehrere Formentypen zu unterscheiden seien und unter diesen die beiden Extreme: die größere, Spir. buccalis, und die kleinste, die Spir. dentium, als differente Arten gut charakterisiert. Zwischen diesen beiden wurde noch eine mittlere Form (Sp. media) angenommen, bezüglich welcher Hartmann & Mühlens es unentschieden lassen, ob sie eine besondere Art sei, ebenso, ob nicht eventuell noch weitere Species im Munde vorkommen können.

Die Charakteristika der Haupttypen (s. Abb. Tafel I, Fig. 7 und Tafel II, Fig. 1) sind:

1. **Spirochaeta buccalis** Cohn 1875.

Länge: 10—20 μ. Dicke: $1/2$—$2/3$ μ bei Giemsafärbung (bei Löfflerfärbung bis 1 μ).

Windungen: 3—10 flache, weite, gefärbt meist unregelmäßige Windungen.

Enden: meist abgerundet, mitunter auch leicht zugespitzt. Mit Löfflerbeize dünne Periplastfortsätze darstellbar.

Bewegungen: lebhaft mit Gestaltsveränderungen, Kontraktionen des Körpers und Rotationen um die Längsachse.

Lebend: stark lichtbrechend. Nach Giemsa gefärbt: blau bis blauviolett.

Undulierende Membran von v. Prowazek u. Hoffmann gesehen, auch von Hartmann & Mühlens für wahrscheinlich gehalten.

2. **Spirochaeta dentium** Koch 1877.

Länge: 4—12 μ, mitunter länger, namentlich in Kulturen sehr lange Exemplare (Mühlens), mindestens ebenso dünn wie Pallida.

Windungen: 4—20, ziemlich regelmäßig, flach. Nach Hartmann-Mühlens: Windungslänge im Mittel 1,2 μ (wie Pallida), -tiefe $1/3$—$2/3$ μ in maximo (Pallida: $2/3$ μ in minimo, in der Regel 1—1,5 μ). Verhältnis von Länge zu Tiefe durchschnittlich 1 : 0,5 (bei Pallida 1 : 1 bis 1 : 1,5). Winkel der beiden Windungsschenkel: etwa 90°, fast eckig (Pallida: weniger als 90°, stark abgerundet).

Enden: oft zugespitzt. Nach Löfflerbeizung geißelartige Fortsätze,

Bewegungen: hauptsächlich Rotationen um die Längsachse, ziemlich formbeständig. Dabei fehlen die bei der Pallida häufigen zusammenschnellenden und Streckbewegungen.

Lebend: ziemlich schwach lichtbrechend. Nach Giemsa gefärbt: rötlich, ziemlich schwer färbbar, aber leichter als die Pallida. Atypische Exemplare häufig unregelmäßig, knitterig (Degenerationsformen?).

3. **Spirochaeta media** (HOFFMANN & v. PROWAZEK), die „mittlere“ Form.

Sie steht in den Maßverhältnissen zwischen 1. und 2. Manche Exemplare sehen der Pallida in der Form sehr ähnlich. „Die mittlere Form ist aber dicker, sowie viel leichter und kräftiger färbbar als die Pallida. Der Farbenton ist bei kräftig gefärbten Giemsa-Präparaten bläulich-rot; nur in zart gefärbten Präparaten oder wenn durch Aufbewahren in säurehaltigem Kanadabalsam blauer Farbstoff ausgezogen ist, erscheinen diese Spirochäten auch rötlich.“ (MÜHLENS[4]).

Unter die charakterisierten 3 Arten lassen sich die meisten Mundspirochäten leicht unterbringen. Diese Einteilung ist allerdings noch nicht allgemein bekannt bzw. anerkannt. Manche Autoren scheinen (ähnlich MILLER) alle Formen zu derselben Art (Spir. dentium) zu rechnen, während andere noch mehr Arten annehmen. So will ZETTNOW 4 verschiedene Arten unter den „Zahnspirochäten“ unterscheiden.

GERBER[1] (1910) gab das folgende Orientierungsschema an:

1. Spirochaeta undulata, } = Sp. buccalis,
2. Spirochaeta inaequalis [Erstarrungsform von 1. ?] } = Sp. buccalis,
3. Spirochaeta dentium, } = Sp. dentium,
4. Spirochaeta denticola, } = Sp. dentium,
5. Spirochaeta tenuis } Abarten von 1. u. 2., 1. oder 2. ? = Sp. Vincenti,
6. Spirochaeta recta. } Abarten von 1. u. 2., 1. oder 2. ? = Sp. Vincenti,

Im Grunde genommen kommt dieses Schema auf die vorhin genannten 3 Haupttypen hinaus.

Gute Abbildungen der Mundspirochätenformen finden sich u. a. auch bei COMMANDON (Dunkelfeld), der 8 Formen beschreibt, und GERBER[1] (Tuschepräparate).

Hier sei gleich darauf hingewiesen, daß — wie MÜHLENS[4] bei seinen „vergleichenden Spirochätenstudien“ hervorhob — sich Spirochäten mit den morphologischen Charakteristika der genannten drei Haupttypen auch in vielen (s. später) ulzerierenden bzw. gangräneszierenden Prozessen, auch außerhalb der Mundhöhle wiederfinden (s. auch die Abbildungen auf Tafel II). Auch im Maul von Tieren lassen sich dieselben Spirochäten nachweisen. So beschrieb sie u. a. MÜHLENS[3] (1906) aus Mundschleim eines an starker Schleimsekretion leidenden Löwen.

Pathogenität. Ueber die Bedeutung, eine eventuelle Pathogenität der Mundspirochäten, insbesondere auch in Verbindung mit anderen Mikroorganismen, in erster Linie mit den sogenannten fusiformen Bazillen, herrscht noch keine völlige Klarheit. Viele neigen zu der Ansicht, daß beide für gewöhnlich als Bewohner normaler Mundhöhlen geltenden Mikroorganismen unter besonderen Bedingungen (s. später) pathogen werden können. Bezüglich der sehr umfangreichen Literatur in dieser Frage sei besonders auf die Abhandlungen von EICHMEYER, MEYER, BAUMGARTNER und PAUL verwiesen. Nicht selten wurden die beiden Mikroorganismen in Abszessen u. dgl. gefunden, die von kariösen Zähnen ausgingen. Als ältere Beispiele seien Beobachtungen von VERNEUIL & CLADO (1889) angeführt: sie sahen Spirochäten (MILLER sagt „Spirillum sputigenum“) in einem Abszesse der sublingualen Speicheldrüse, auch in einem Falle von Adenitis submaxillaris nach Zahnextraktion und in einem Abszeß der Fingerspitzen, der nach Verletzung an einem künstlichen Gebiß entstanden war. — HULTGEN, 1910 (zit. nach

Chamberlain), fand bei septischer Infektion an der Hand (nach Bißverletzung entstanden) Spirochäten und fusiforme Bazillen. — Peters (1911) sah in einer eitrigen Entzündung an einem Finger, die nach Verletzung durch Schlag gegen die Zähne entstanden war, Spirochäten und fusiforme Bazillen fast in Reinkultur. — Miller [2] (1906) eröffnete beim Aufspalten eines kariösen Zahnes und Zerlegen seiner Pulpa dicht unter der Oberfläche einen stecknadelkopfgroßen Abszeß. Im Eiter waren so massenhaft Spirochäten, „daß man gezwungen ist, diese als Ursache des Eiterungsprozesses anzunehmen". Miller glaubte auch an die Möglichkeit, daß Mundspirochäten „eventuell nach anderen Teilen des Körpers verschleppt werden könnten, um sich dort unter günstigen Umständen eine Zeitlang zu halten". Goadby [2] (1906), der die Mundspirochäten unter 85 Fällen von chronischer Alveolarostitis und Gingivitis 75mal fand, wies darauf hin, daß kariöse Zähne nicht immer Spirochäten enthalten. — Veszprémi sah die spirochaeto-fusiforme Symbiose in einem Fall von purulenter Mandibular-Periostitis mit Wangenphlegmone und Lungenmetastasen. Dabei zeigte sich histologisch (auch später von Paul bestätigt), daß die Spirochäten allein am weitesten ins gesunde Gewebe vordrangen.


Fig. 1. Reinkultur Spir. dentium (Mühlens).

Kultur. Mit den Spirochätenbefunden allein war aber die Pathogenität noch nicht bewiesen und man hoffte, nach Gelingen von Kulturen zum Ziel zu kommen. Nachdem zahlreiche Kulturversuche völlig negativ ausgefallen waren und einige Autoren (z. B. Goadby [1], Veszprémi [1], [2], Weaver & Tunnicliff [1]) Spirochäten in Mischkulturen von meist kurzer Dauer gesehen hatten, konnte Mühlens [2], [3] im Jahre 1906 zum ersten Male eine Spirochäte in Reinkultur in Pferdeserumagar (2 Agar : 1 inakt. Serum) in vielen Generationen züchten. Es handelte sich um den feinsten Typ der Mundspirochäten, die Spir. dentium (S. 922) und zwar aus normaler Mundhöhle (s. Taf. I, Fig. 9 und Taf. II, Fig. 2 u. 3). Die Spirochäten wuchsen streng anaërob nur in den unteren $^2/_3$ des Nährbodens; sie zeigten sich in dem durchsichtigen hellgelben Nährboden als feine weißliche hauchartige durchscheinende Kolonien, deren Wachstum erst mehrere Tage nach der Beimpfung begann und in 8—10 Tagen deutlich war (s. Fig. 1). Die Kulturen ließen sich auch auf Ascites-, nicht aber auf gewöhnlichen Agar überimpfen. Die Morphologie der teils in Knäueln, teils in sehr langen Fäden, teils auch in verschiedensten atypischen Formen aus Kulturen beobachteten Spirochäten ist von Hartmann & Mühlens sehr eingehend besprochen worden. — Repaci (1911) beschrieb Kulturen von ähnlichem makroskopischem Aussehen, die er von Mundspirochäten (nach der Technik Veillons zur Züchtung anaërober Bakterien) erhielt; seine gezüchteten Spirochäten sollen morphologisch zwischen Sp. buccalis und dentium stehen. — Shma-

MINE teilte (1911) kurz mit, daß ihm auch die Reinkultur der Spir. dentium gelungen sei. NOGUCHI berichtet in einer neueren Arbeit (J. of. exper. med., Vol. XV, Nr. 1, 1912) die Reinzüchtung zweier anscheinend verschiedener Mundspirochätenarten, die er Treponema microdentium und Tr. macrodentium nennt. Die Kultur gelang nach dem von N. angegebenen Züchtungsverfahren für die Spir. pallida (Journ. Am. med. Ass., 1911). — Irgendwelche pathogene Eigenschaften seiner Kulturspirochäten konnte MÜHLENS nicht feststellen, selbst nicht, wenn er die Versuchstiere gleichzeitig mit Spirochäten- und Fusiformiskulturen impfte. — PAUL (1910) sah nach Einspritzungen von Mischkulturen (Spirochäten, fusiforme Bazillen und Kokken) intraperitoneal eitrige Peritonitis mit folgendem Exitus; im Eiter fanden sich dann fusiforme Bazillen, Spirochäten und wenig Kokken. PAUL glaubte, daß durch die Mischung von fusiformen Bazillen und Spirochäten die Virulenz der letzteren größer würde. Von anderen wird angenommen, daß die fusiformen Bazillen das pathogene Agens seien, während die Spirochäten ihnen den Boden vorbereiten. Eine andere Möglichkeit wäre aber folgende: daß nämlich die Spirochäten und fusiformen Bazillen auf durch andere Ursache bedingten krankhaft veränderten Gewebspartien besonders günstige Entwicklungsbedingungen fänden und daß sie daselbst dann zu üppiger Vermehrung gelangten, und zwar entweder als harmlose Schmarotzer oder vielleicht auch, indem sie die Ausbreitung der pathologischen Prozesse befördern. Aehnliche Erwägungen kommen auch bei einer Anzahl der im folgenden aufgeführten Affektionen in Frage, bei denen die sogenannte „fuso-spirilläre Symbiose" eine Rolle zu spielen scheint.

Von Interesse ist noch, daß GERBER (1910) bei Luetikern infolge **Salvarsanbehandlung** auch ein Absterben der Mund-, insbesondere der Zahnspirochäten gesehen hat, wenigstens in den nicht gesunden Partien; an gesunden Stellen wurden die Spirochäten anscheinend wenig beeinflußt. Demgegenüber konnte PLAUT[5] (1911) bei einem Falle von Alveolarpyorrhoe mit enorm vielen Spirochäten nach 0,6 g Salvarsan keine Beeinflussung erkennen. Auch HEUCK & JAFFÉ (1911) sahen keinen Einfluß des Salvarsans auf Mundspirochäten.

Hier seien auch gleich die Beobachtungen GERBERS (1911) erwähnt, daß außer der PLAUT-VINCENTschen Angina noch eine Anzahl anderer Mund- und Rachenhöhlenerkrankungen mit Spirochäten (Gingivitis, Stomatitis simplex und mercurialis, manche periostitische und peribuccale Abszesse, Skorbut und vielleicht auch Noma) von Salvarsantherapie günstig beeinflußt wurden, womit die Zugehörigkeit dieser Affektionen zu den Spirochätenerkrankungen bewiesen sei. Auch RUMPEL (1910), MATHIES u. a. hatten mit Salvarsantherapie bei Angina Vincenti eine unverkennbare Beeinflussung des Befundes von Spirochäten und fusiformen Bazillen sowie des klinischen Bildes gesehen; die Spirochäten waren in 3 Fällen in 4, 5 bzw. 6 Tagen verschwunden (RUMPEL).

II. Spirochaeta Vincenti Blanchard 1906.

Unter diesem Namen*) wird die bei einer von PLAUT im Jahre 1894 zuerst in bezug auf den Mikroorganismenbefund charakterisierten

*) VESZPRÉMI (1907) spricht von „Sp. gracilis".

Angina gefundene Spirochäte geführt. Plaut beschrieb damals bei einer ulzerösen, nicht diphtherischen Angina einen Mandelbelag, der „aus weiter nichts als aus Millerschen Spirochäten und Millerschen Bazillen bestand".

Unter „Millerschen Bazillen" (Originalarbeit Millers konnte leider nicht eingesehen werden) ist anscheinend eigentlich das Spirillum sputigenum zu verstehen, wie aus verschiedenen Literaturangaben hervorgeht. Die Beschreibung Plauts paßt aber auf diesen Mikroorganismus weniger als auf die größeren, später von Vincent[1, 2] genauer charakterisierten „fusiformen Bazillen". Plaut bezeichnete seine Bazillen — die er später für eine Art der fusiformen hielt — als viel größer als Diphtheriebazillen, an den Enden spitz und immer in Gesellschaft der Spirochäten, „die wahrscheinlich in genetischem Zusammenhang mit ihnen stehen". Letztere Vermutung hatte auch schon Miller im Jahre 1883 bezüglich seines Bacillus ausgesprochen, sie aber später wieder aufgegeben. Plaut fand die Mikroorganismen in geringer Zahl auch fast in jeder Mundhöhle.

Zweifellos hat Plaut dieselben Mikroorganismen gesehen und — wenn auch nicht so eingehend — beschrieben, die Vincent im Jahre 1896 und 1898 noch genauer kennzeichnete. Da Plaut sie schon im Jahre 1894 als Erreger der durch schmierigen, zähen Belag charakterisierten besonderen Anginaform bezeichnet hatte, so gebührt ihm die Priorität. Vincents[3, 4, 5] wiederholt betonte Ansprüche sind unberechtigt, ebenso wie die Bezeichnung „Vincentsche Angina"; eher kann man sich mit der Benennung **„Plaut-Vincentsche Angina"** einverstanden erklären. Im Jahre 1894 hat sogleich Bareggi Plauts Befunde bestätigt und die Krankheit „Plauts Angina" genannt, so daß dieser Bezeichnung eigentlich die Priorität zukommt. Vincents Verdienst liegt also in der genaueren Erforschung der „Angine à bacilles fusiformes". — Es sei darauf hingewiesen, daß schon lange vor Beschreibung des mikroskopischen Befundes die Krankheit als morbus sui generis, zuerst klinisch präzise von Strümpell im Jahre 1883 unter dem Namen „Angina necrotica" charakterisiert worden war (auch vorher waren schon minder genaue Beschreibungen erfolgt). Die historisch richtigste Bezeichnung wäre also: **A. necrotica.** Eine andere Benennung ist noch Angina ulcero-membranosa. Vincent[1] unterschied die rein diphtheroide Form mit oberflächlichem Belag von der ulzerösen; bei der ersteren sei der „bacille pathogène" allein vorhanden, bei der letzteren die „fusospirilläre Symbiose". Die Bezeichnung „spirillär" ist falsch; denn die Spirillen (Bakterien) mit starrer Membran sind bekanntlich von den flexiblen Spirochäteu sicher zu trennen.



Fig. 2. Spir. Vincenti und fusiforme Bazillen. (Aus Chamberlain, Phil. Journ. of Sc., Vol. 6, H. 6. 1911.

Ueber die Plaut-Vincentsche Angina entstand seit Anfang dieses Jahrhunderts bald eine sehr große Reihe von Publikationen, darunter auch viele größere zusammenfassende, so von Beitzke (1904), Eichmeyer (1904/05)), Meyer (1908) u. a., die das Kapitel unter eingehendster

Literaturberücksichtigung ausführlich behandelten. Es ist unmöglich, hier auch nur in gedrängter Kürze alle die Streitfragen bezüglich dieser Anginaform zu skizzieren. Sie sind in den genannten und anderen Arbeiten hinreichend besprochen.

Die fusiformen Bacillen und Spirochäten lassen sich bei der Plaut-Vincentschen Angina fast stets in Symbiose nachweisen; allerdings wurden in einigen Fällen, namentlich in denen mit diphtheroidem, oberflächlichem Belag, nur fusiforme Bazillen gesehen. (Angine à bacilles fusiformes, Vincent.) Verlauf dieser Form milder.

Bezüglich des **Bacillus fusiformis***) (von Seitz Bac. hastilis, Schlankstäbe, Spieße, Stinkgasspieße genannt) sei hier nur angedeutet, daß noch keineswegs Klarheit und Uebereinstimmung der Ansichten über ihre Morphologie und Biologie herrscht. Die zahlreichen Mitteilungen über Aussehen, Beweglichkeit, kulturelles Verhalten und Pathogenität lauten sehr verschieden (gute Zusammenstellung hierüber siehe u. a. bei Eichmeyer und Meyer). Sicher ist, daß unter dem Namen „fusiforme Bazillen“ verschiedene Bazillen beschrieben wurden, die keineswegs miteinander identisch sind. Selbst das Spirillum sputigenum ist von einigen (u. a. Plaut) mit unter die Fusiformen gerechnet, ist aber morphologisch und wie Mühlens[5] durch Kultur zeigte, sicher von den fusiformen Stäbchen mit den spitzen Enden zu trennen. (Siehe Taf. I, Fig. 12—15.) Unter den als „fusiforme“ bezeichneten Mikroorganismen lassen sich auch mindestens 2 Arten sicher durch Giemsa-Färbung unterscheiden: die einen, gröberen Bazillen färben sich rötlich-violett und lassen im Innern ungefärbte vakuolenartige Lücken (keine Sporen) erkennen; die anderen, sich zartblau färbenden schlanken Stäbchen zeigen 1, 2, 4 und mehr Chromatinkörner. Beide Formen sind nebeneinander in Fig. 2, Tafel I im Mikrophotogramm von Angina Vincenti, sowie in typischer Giemsafärbung auf Tafel II in den Figuren 1 und 7 wiedergegeben. Baumgartner nimmt gar 6 Varietäten von fusiformen Bazillen an.

Die „Fusiformen“ gehören zwar eigentlich nicht hierher in das Spirochätenkapitel. Sie konnten aber deshalb nicht ganz unerwähnt bleiben, weil von einigen Autoren (Plaut, Tunnicliff u. a.) eine entwickelungsgeschichtliche Zusammengehörigkeit der Spirochäten und fusiformen Bazillen angenommen wurde. Diese Vermutung ist durch das Gelingen von Spirochätenreinkulturen **und** Fusiformisreinkulturen hinfällig geworden (Mühlens[2,3]). Tunnicliff (1906) will eine Entstehung von Spirochäten in Fusiformisreinkulturen beobachtet haben. Vielleicht enthielten diese Kulturen zufällig von vornherein beide Mikroorganismen und es entwickelten sich dann in den ersten Tagen nur die fusiformen Bazillen, und hierauf erst die Spirochäten, die ja langsamer wachsen (Mühlens). — Andererseits könnten auch „Geißelzöpfe“, wie sie Mühlens in Fusiformiskulturen aus Ulcus tropicum sah (Taf. I, Fig. 10) eventuell zu Verwechselungen mit Spirochäten führen (s. auch S. 934). Hier interessiert ferner noch die Tatsache, daß fusiforme Bazillen in Kulturen lange, zum Teil spiralig gewundene Fäden bilden können, deren Verwechselung mit Spirochäten nicht immer ganz ausgeschlossen ist (s. Taf. I, Fig. 4 u. 6 = Fusiformiskultur aus Ulcus tropicum).

Die Beschreibungen der **Spirochäten** bei der Plaut-Vincentschen Angina lauten ziemlich übereinstimmend. Sie sind 8—20 μ lange, bandartige, ziemlich dünne Fäden mit meist 3—4 flachen

*) Siehe auch Babes, Spindelförmige Bazillen in Kolle-Wassermann, 1907. B. hatte schon im Jahre 1884 spindelförmige Bazillen bei nekrotisierenden Anginen beschrieben.

ungleichmäßigen Windungen, an den Enden spitz zulaufend. Während die Spirochäten im lebenden Präparat mehr gleichmäßig schraubenförmig gewunden aussehen, erscheinen sie in Trockenausstrichen meist peitschenschnurartig gekrümmt. Die Bewegungen sind sehr lebhaft, nach Meyer schlagend und zappelnd bei sehr geringer Bewegung von der Stelle; nach Plaut ähnlich einem Regenwurm: ein Teil des Körpers hebt und senkt sich blitzschnell wieder; die Bewegung setzt sich wie eine Welle durch den Körper fort. Die Spirochäten färben sich wesentlich schneller und intensiver als die Pallida, so z. B. mit Karbolfuchsin, Karbolthionin, Anilinwasser- und Karbolgentianaviolett, mit alten „reifen" alkalischen Methylenblaulösungen; insbesondere lassen sie sich mit Giemsafärbung gut darstellen und durch den mehr bläulichen Farbenton von der Pallida (auch Sp. dentium) unterscheiden. Sie sind gramnegativ. — In Schnitten konnten sie mit Löffler-Methylenblau (Ellermann[1]), sowie mit Karbolfuchsin bei vorsichtiger Entfärbung mit 70-proz. Alkohol (Veszprémi[2]), insbesondere aber nach der Levaditi-Methode dargestellt werden.

Manche Autoren halten die Anginaspirochäten und ähnliche bei Skorbut u. a. für identisch mit den „Mundspirochäten" (welche Art?), so z. B. Paul & Gerber.

Kultur. Veszprémi[1,2] und einige andere konnten die Spirochäten — aber nicht lange — in Mischkultur halten (in Bouillon mit Kaninchenserum oder Liqu. pericardii bzw. pleuritischem Exsudat). Eine Reinkultur der Spirochäten von Angina ulcerosa ist noch nicht gelungen.

In der Literatur findet sich in vielen Abhandlungen die Ansicht ausgesprochen, daß Mühlens die Anginaspirochäte in Rein-Kultur gezüchtet habe. Demgegenüber sei hier betont, daß M. dergleichen nicht berichtet hat; auch kann er die Ansicht mancher Autoren nicht teilen, daß die von ihm aus normaler Mundhöhle gezüchtete Sp. dentium mit der Sp. Vincenti identisch sei. Die beiden Typen sind nach der S. 922 und 928 gegebenen Definition morphologisch absolut verschieden.

Neuerdings (noch nicht publiziert) erhielt Mühlens in halbstarrem Pferdeserum eine Mischkultur von einer Angina Pl.-V., in der Spirochäten in bisher 19 Generationen überwogen und auch fusiforme Bazillen wuchsen; die Isolierung der Spirochäten gelang noch nicht (s. Taf. I, Fig. 5). Diese Kulturspirochäten zeigen allerdings morphologisch große Aehnlichkeiten mit der Sp. dentium aus Reinkultur (s. Fig. 9, Taf. I) und manche auch mit der Pallida. Die Kulturspirochäten wuchsen zum Teil in langen Spiralen mit über 20 Windungen. Denkbar wäre es, daß diese gezüchteten Spirochäten Zahnspirochäten wären, die neben der Sp. Vincenti auf den Tonsillen saßen.

Tierversuche: Mühlens konnte an seinen Mischkulturen keine pathogenen Eigenschaften feststellen; auch erhielt er bei Kaninchen nach Verimpfung von Membranstückchen unter Hoden- und Löffelhaut keinerlei charakteristischen Impfeffekt.

Schon früher waren von manchen Autoren Tierversuche mit Membranen (s. u. a. bei Niclot & Marotte) und Mischkulturen ausgeführt worden, um die ätiologische Rolle der Spirochäten und fusiformen Bazillen zu ergründen. Viele Impfungen fielen völlig

negativ aus. Die positiven Resultate — namentlich nach Vincent bei sonstwie geschädigten, wenig resistenten Tieren — sind nicht absolut beweiskräftig, obwohl in den Impfeffekten auch fusiforme Bazillen und Spirochäten — manchmal allerdings auch keine Spirochäten — gefunden wurden. Denn bei dem inokulierten Material handelte es sich in keinem der Versuche um eine reine Mischung von Spirochäten und fusiformen Bazillen; daneben wurden auch andere Mikroorganismen (meist Staphylo- und Streptokokken) mit eingeimpft. Es fehlt der Beweis, daß diese nicht an der pathogenen Wirkung beteiligt sind.

Aetiologische Bedeutung. Wenn auch die Spirochäten und fusiformen Bazillen bei der Plaut-Vincentschen Angina meist „fast in Reinkultur" gefunden werden, so kann doch ihre ätiologische Bedeutung erst dann als sicher anerkannt werden, wenn eine pathogene Rolle anderer gleichzeitig vorhandener Mikroorganismen völlig auszuschließen ist bzw. wenn die Erzeugung der Krankheit mit Reinkulturen gelingen sollte. — Manche Autoren bestreiten die Spezifität der Spirochäten und fusiformen Bazillen, da sie auch in den Lakunen auf normalen Tonsillen und bei andersartigen Anginen vorkommen. So fand Mühlens auf einer normalen Tonsille sehr viele Spirochäten „fast in Reinkultur". Chamberlain (1911), der kürzlich bei der Untersuchung von 116 Mund- und Rachenaffektionen verschiedenster Art auf den Philippinen Spirochäten und fusiforme Bazillen nachwies, hält die ätiologische Bedeutung noch nicht für feststehend. — Demgegenüber aber neigen die meisten Forscher zu der Ueberzeugung von der ätiologischen Bedeutung der Mikroorganismen, zumal auch der **histologische Befund** dafür zu sprechen scheint. Histologisch lassen sich 3 Schichten in der ulzerierten Partie unterscheiden. Sie sind nach Meyer: 1) oberflächliche nekrotisierende Pseudomembran: Bazillen in mäßigen Mengen, darunter Spirochäten und öfters Kokken und andere Bakterien; 2) die aktive Schicht der Bazillenwucherung: kaum etwas anderes als Bakterien, meist parallel zueinander und senkrecht zur Grenze des lebenden Gewebes in Pallisaden (oder auch Phalanx vergleichbar, aber auch miteinander überkreuzend und sich verflechtend); 3) die Grenzschicht des lebenden Gewebes, Bazillen in abnehmender Zahl in verschiedenen Richtungen ins Gewebe eindringend. — Während die meisten Autoren die Spirochäten nur nahe der Oberfläche sahen, fand Meyer sie in allen Lagen neben Bazillen. Diese tiefe Lagerung der Spirochäten „entspricht der neuerdings herrschenden Auffassung von ihrer aktiven Beteiligung am pathologischen Prozeß" (s. auch früher). — Vincent (ähnlich so auch Reiche[1]) hielt die Bazillen für die eigentlichen Erreger, da er an der Nekrosegrenze nur Bazillen fand; er schrieb den Spirochäten eine Steigerung der Virulenz der Bazillen zu, die er als „Synergese" bezeichnete. Nach Blühdorn werden die auch in normaler Mundhöhle und auf andersartigen geschwürigen Prozessen vorkommenden Mikroorganismen unter nicht näher bekannten Bedingungen virulent und vermehren sich stark.

Meyer äußerte folgende Auffassung: Um pathogen zu werden, brauchen die auch in normaler Mundhöhle vorkommenden Mikroorganismen „gewisse Vorbedingungen", da sie, wie Vincent sagt, ein „schwerhaftendes Kontagium" darstellen; insbesondere

kommt hier in Betracht „eine Schwächung der Schutzkraft der Gewebe", z. B. durch allgemeine konstitutionelle Schädigungen, Krankheiten, Trauma usw., ferner als begünstigend auch noch Mischinfektion. — Läßt man die pathogene Bedeutung der Spirochäten und fusiformen Bazillen als nicht sicher bewiesen gelten, so muß doch die diagnostische Bedeutung des Befundes zugegeben werden. Es handelt sich zum mindesten um eine ungewöhnlich konstante Neigung beider Mikroorganismen zur Symbiose, wie sie in der Pathologie kein Analogon hat (Meyer, Vincent u. a.). Gerber (1911) kommt zu dem Schluß, daß „eine ganze Reihe membranös-ulzeröser Erkrankungen der Mundrachenhöhle spirochaeto-fusiformer Natur ist und daß die Plaut-Vincentsche Angina nur eine besondere klinische Form aus dieser Reihe darstellt, denen allen das gleiche mikroskopische Bild gemeinsam ist."

Die Salvarsanwirkung als Hinweis auf eine spezifische Bedeutung ist schon S. 925 besprochen.

Epidemiologie. Anhangsweise sei hier noch erwähnt, daß für die ätiologische Bedeutung auch noch das Auftreten in Epidemien angeführt worden ist. Die in der Literatur berichteten Epidemien sind aber selten und wenig umfangreich (z. B. von Fraley bei 9 Kindern beobachtet). Die Kontagiosität ist offenbar nur sehr gering.

Von den die Entstehung der Plaut-Vincentschen Angina begünstigenden Momenten seien noch erwähnt: Unreinlichkeiten der Mundhöhle und Darniederliegen der Verdauung; Auftreten besonders häufig bei der 2. Dentition und beim Durchbruch des Weisheitszahnes (Vincent u. a.). Jacquet (1905) hat die Vermutung ausgesprochen, daß viele Anginen dentalen Ursprungs nichts anderes seien als der Gegenreiz einer Zahnaffektion. Sowohl Entzündungen am Zahn als auch Zahndurchbruch könnten der Ausgangspunkt von Anginen sein; Oedeme und Zirkulationsstörungen bei der Entzündung seien ein günstiger Nährboden für die Mikroorganismen, die sich in normaler Mundhöhle in Masse vorfinden und die nun die Bedingungen zur Erhöhung ihrer Virulenz gefunden haben. — Plaut (1906) berichtete über eine nach Eindringen einer Zahnbürstenborste in die Tonsille entstandene Angina: rings um die extrahierte Borste fanden sich sehr zahlreiche Spirochäten und fusiforme Bazillen; vielleicht könnten in ähnlicher Weise auch Appendizitiden durch verschluckte Zahnborsten entstehen.

Klinisches. Während die Plaut-Vincentsche Angina im allgemeinen lokal, meist auf eine Tonsille beschränkt, gutartig, wenn auch häufig hartnäckig verläuft, sind auch Fälle bekannt geworden, in denen der Prozeß sich auf Larynx, Trachea usw. fortsetzte und unter septischen Erscheinungen zum Tode führte (Mayer & Schreyer, Bruce[1]).

Nach Much & F. Kraus kommen bei Angina Plaut-Vincent positive Wassermannsche Reaktionen vor; auch Sobernheim sah die Reaktion einmal positiv, Rumpel dagegen 3mal negativ.

Anhang.

Aus den nun folgenden Andeutungen ergibt sich, daß ein ähnlicher bzw. gleicher Befund von Spirochäten und fusiformen Bazillen zum Teil „fast in Reinkultur" sich auch noch bei verschiedenen anderswo lokalisierten Affektionen erheben läßt, so z. B. im Munde bei Stomatitis ulcerosa, Skorbut, ferner bei Noma, Hospitalbrand, Ulcus tropicum, phagedänischen Geschwüren u. a. Man kann allgemein sagen, daß sich in sehr vielen mit Gewebsnekrosen einhergehenden jauchigen Affektionen fast stets Spirochäten finden. Inwieweit diese Mikroorganis-

menbefunde bei den verschiedenen geschwürigen Prozessen — von denen im folgenden die wichtigsten genannt werden, — miteinander identisch und von pathogener Bedeutung sind, darüber sind die Akten noch nicht geschlossen. Daher können hier eingehende theoretische Erörterungen über diese Frage unterbleiben.

Ueber **Stomatitis ulcerosa** (Stomacace) haben besonders eingehend Bernheim[1] und Pospischill gearbeitet. Sie hielten beide Affektionen für ätiologisch identisch bzw. die Plaut-Vincentsche Angina für eine Lokalisation der Stomatitis ulcerosa auf den Tonsillen. Andere Untersuchungen brachten nichts wesentlich Neues in dieser Frage.

Ausführliche **Noma**studien sind von Weaver & Tunnicliff[2] (1907) mit Literatur publiziert (ferner siehe Eichmeyer & Meyer). W. & T. fanden im nekrotischen und im gesunden Gewebe beide Mikroorganismen, und zwar überwiegend Spirochäten. Die thrombosierten Blutgefäße enthielten fusiforme Bazillen, Spirochäten und Fäden. Für die Färbung der Spirochäten in Schnitten eignete sich folgende Methode: Färben 5 Minuten lang in Karbolgentianaviolettlösung (10-proz. alkohol. Lösung in 5-proz. Karbolsäurelösung). Aufhellen in Anilinöl, 3mal Xylol, Einbetten.

Bei Noma und gangräneszierenden Affektionen soll (zit. nach Meyer) das Eindringen der Spirochäten in das lebende Gewebe deutlich aus Schnittbefunden hervorgehen. Ellermann (zit. nach Meyer) beschreibt zwischen dem intakten Gewebe und der Fusiformiszone eine „deutliche Spirochätenzone" (auch Buday[1] und Veszpremi[1, 2] sahen Spirochäten in der Tiefe des Gewebes ohne Bakterien).

Brault[5] wies Spirochäten und fusiforme Bazillen auch bei Noma der Eingeborenen in Algier (häufig vorkommend) nach.

E. Hoffmann bezeichnete die Spirochaete bei Hospitalbrand, Noma etc. **als Spir. gangraenae nosocomialis.**

Einige andere Spirochätenlokalisationen.

Held (1906) und Yates (1909) haben bei einer **Otitis media** bzw. **Mastoiditis** die Plaut-Vincentschen Mikroorganismen gefunden.

Scholtz fand Bacillus fusiformis und Spir. dentium bei einer **Bindehautgangrän.** Und Feldmann erwähnt eine Anzahl anderer Lokalisationen bei gangränösen Prozessen und den sich daran anschließenden Eiterungen.

Pick (1907) sah bei einer **frambösieformen** (tuberkulösen?) **Gesichtshauterkrankung** einer alten Frau Spirochäten in großen Mengen, die der Spir. refringens ähnelten, auch in Levaditi-Schnitten. Nach Picks Ansicht hatte die Tuberkulose nur das Terrain vorbereitet, auf dem die Spirochäten einen günstigen Nährboden fanden und dann die genannte Affektion veranlaßt.

Mezinescu (1904) bezeichnete als **„Spirochaeta pyogenes"** eine in Bukarest bei einer tuberkulösen Pyelitis gesehene Spirochäte, die 2—9 Windungen zeigte und 3,6—12 μ lang war. Eine ähnliche Spirochäte soll Doerr in Wien bei einem Fall von eitriger Peritonitis und Pleuritis gesehen haben. Mäuse ließen sich intraperitoneal infizieren; im eitrigen Exsudat viele Spirochäten (zit. nach Lühe in Menses Handb. der Tropenkrankh., Bd. 3, S. 183, 1906).

III. Spirochaeta Schaudinni (v. Prowazek 1907).

Bei dem sogenannten **Ulcus tropicum** oder Phagedänismus tropicus, dem hartnäckigen, hauptsächlich Eingeborene befallenden Unterschenkelgeschwür der Tropen, sind schon seit vielen Jahren Spirochäten, fast regelmäßig mit fusiformen Bazillen (ähnlich wie bei Plaut-Vincentscher Angina) vergesellschaftet nachgewiesen worden (s. Taf. I, Fig. 1). Le Dantec[1] (1885) hat auf die Symbiose von Spirochäten und fusiformen Bazillen (schon vor Plaut und Vincent), und zwar beim tropischen Phagedänismus, aufmerksam gemacht, den er für identisch mit Hospitalbrand ansah, Vincent (1896) hielt Spirochäten und fusiforme Bazillen für die Ursache des Ulcus

tropicum (zit. nach Castellani & Chalmers[2], S. 111). Nach Lühe*) haben schon vor längerer Zeit Smith & Peill in Sierra Leone und Patton in Aden Spirochäten bei Tropengeschwüren gesehen.



Fig. 3. Ulcus tropicum. (Halberstädter phot.)

Klinisches. Die unterminierten, schmierig belegten Tropengeschwüre sitzen in der Regel, häufig zu mehreren, im unteren Drittel des Unterschenkels, vorzugsweise in der Knöchelgegend. Sie bilden sich oft im Anschluß an geringe Hautverletzungen. Mühlens[6] sah sie in der Südsee bei Marineangehörigen häufig nach Korallenrißwunden, auch auf der vorderen Schienbeinfläche entstehen. Die Geschwüre vergrößern sich meist sehr schnell und dringen rapide in die Tiefe bis auf die Sehnenscheide oder gar den Knochen vor; sie sind schwer zu behandeln (neuerdings Salvarsantherapie, siehe unten).

Solche Tropengeschwüre sind aus vielen Tropenländern, auch aus unseren ost- und westafrikanischen Kolonien beschrieben [u. a. von Lenz (1908), Mayer & Keysselitz[2] (1909), Ziemann (1909)]. Shattuck (1907) fand in 5 von 34 auf den Philippinen untersuchten Geschwüren Spirochäten. Nach Howard (1910) kommen Spirochäten und meist auch fusiforme Bazillen im Nyassaland in fast allen vernachlässigten Geschwüren vor. Das **Zambesiegeschwür** (Bruce[2]) und andere ähnliche Geschwüre gehören wohl auch hierher. Logan berichtete kürzlich über 3 Fälle schwerster Art aus China mit schweren Mutilationen an den Füßen. Assmy sah Ulcus tropicum in Chungking. — Lacava beschreibt „Ulcus tropicum" auch aus Unteritalien. — Mühlens erwähnte (1907) das Vorkommen von fusiformen Bazillen und Spirochäten bei unserem heimischen Ulcus cruris.

Die **Spirochäte** beim Ulcus tropicum wurde eingehend von v. Prowazek[1] auf Batavia studiert und im Jahre 1907 folgendermaßen charakterisiert: „lebhaft bewegliche, der Balanitisspirochäte ähnliche, nur ein wenig zartere Spirochäte, die nur selten und dann meist nur auf dem einen Ende einen Periplastanhang besitzt. Sie vermehrt sich durch Längsteilung; bildet Ruhestadien. Geschlechtsformen bekannt." v. Prowazek sah außer den „Plaut-Vincentschen Bazillen" auch einmal Spirillum sputigenum in einem Tropengeschwür.

*) In Menses Handb. d. Tropenkrankheiten.

Keysselitz & Mayer, deren eingehende Beschreibung im allgemeinen die v. Prowazeks bestätigt, geben die Länge der Spirochäten „im gewellten Zustand" zwischen 6 und 38 μ an. „Die größeren Formen von 12—25 μ sind im allgemeinen vorherrschend."

Bezüglich der **pathologisch-anatomischen Verhältnisse** fanden Keysselitz & Mayer[2] (vgl. Taf. II, Fig. 10) folgendes: Die spindelförmigen Bazillen wurden im wesentlichen innerhalb der Geschwürsdecken gefunden; „in enormen Mengen traten sie in dem feinen Detritus als dichte Klumpen auf. An der Geschwürsfläche schieben sie sich wie ein Wall stellenweise parallel nebeneinander angeordnet gegen das infiltrierte Gewebe vor". Die Spirochäten fanden sich an der Peripherie des Geschwürs in den erweiterten Saftkanälen zwischen den Zellen des Rete Malpighi, an der Geschwürsfläche innerhalb einer schmalen Zone unter der Innenfläche der abszeßartigen Herde; in letztere dringen sie oberflächlich ein. „Im Epithel trifft man sie innerhalb der Saftkanäle des Rete Malpighi in ganz enormer Menge. Sie liegen dicht gedrängt, fast in Reih und Glied nebeneinander" usw. An jungen Ulcera glaubten K. & M. deutlich erkennen zu können, „daß die Spirochäten den durch die fusiformen Bakterien bedingten gangränösen Prozessen vorausgehen. Sie wuchern in der Tiefe und bereiten das Gewebe innerhalb einer mäßig breiten Zone auf dieselben vor. . . . Die fusiformen Bakterien rücken an typischen Stellen als geschlossener Wall nach und vollenden die Zerstörung des Gewebes".

Aetiologie. Keysselitz & Mayer[2] halten, insbesondere wegen dieser beschriebenen Lagerung, beide Parasitentypen, von denen jeder seine besondere Aufgabe habe, für ätiologisch von Bedeutung. Auch die meisten anderen (auch die früheren) Untersucher sind von der ätiologischen Rolle der Symbiose von fusiformen Bazillen und Spirochäten beim Ulcus tropicum überzeugt. Für die ursächliche Bedeutung werden auch noch insbesondere die überraschenden Heilerfolge mit Salvarsan angeführt (Külz, Werner, Rodenwaldt); dabei verschwanden die Spirochäten ziemlich schnell. Eine experimentelle **Uebertragung** ist bisher nicht gelungen (Le Dantec[2], Jourdeuil u. a.), auch nicht auf Menschen (eigener Versuch von Blaise, zit. nach Castellani & Chalmers), oder auf Affen, Orang-Utan und Makaken (Halberstädter, erwähnt von v. Prowazek[1]). Auch gelingt anscheinend die Uebertragung der Spirochäten auf den Kaninchenhoden nach der Methode der Pallidainokulation nicht (1 Versuch, Mühlens). — Nach Castellani & Chalmers[2] kommt für die natürliche Uebertragung der Spir. Schaudinni vielleicht der Blutegel („leech") in Frage.

Kultur. Mühlens[7] (1911) berichtete über Züchtungsversuche der Spirochäten und fusiformen Bazillen aus einem Ulcus tropicum (s. Tafel I, Abb. 1). In halbstarrem Pferdeserum gelang zunächst eine Mischkultur, die fast lediglich aus Spirochäten und fusiformen Bazillen bestand (s. Abb. auf Tafel I); daneben wuchs in geringerer Menge ein kleiner vibrioartiger Mikroorganismus. Die Mischkultur ließ sich bis zur 3. Generation weiterzüchten. Während sodann die fusiformen Bazillen und der Vibrio, beide in gleicher Weise anaërob in Pferdeserumagar*) rein gezüchtet werden konnten (Taf. I, Abb. 15 und 12), gingen die Spirochäten ein, ohne daß eine Reinkultur gelungen wäre.

Die Spirochäten wuchsen in der Mischkultur zum Teil in sehr langen Exemplaren, die man bei Oelimmersion und Komp.-Okular 4 durch mehrere Gesichtsfelder verfolgen konnte und die weit länger waren als Spir. plicatilis und

*) Nährbodenbereitung s. Mühlens, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskh., Bd. 55, S. 81 ff., 1906.

balbianii, zum Teil auch lagen sie in dichten Haufen zusammen (s. Tafel I, Fig. 8).

Die gezüchteten fusiformen Bazillen waren ziemlich lebhaft beweglich; ihre dicken Geißeln ließen sich nach Zettnow gut darstellen (Tafel I, Fig. 14). In manchen jungen Kulturen wuchsen sie in langen, zum Teil gewundenen Fäden, die später in die Segmente zerfielen. In Tuschepräparaten waren nicht selten an den Bazillen, auch an den langen Fäden die Geißeln bzw. feine **Geißelzöpfe** zu erkennen. Außerdem wurden freie Geißelzöpfe in verschiedenster Länge und Dicke (siehe z. B. Tafel I, Fig. 10 und 11) in Tuschepräparaten aus der Fusiformis-Reinkultur gesehen, von denen die dünnsten von Spirochaeta schaudinni nicht zu unterscheiden waren. Diese Beobachtung ist von allgemeinerem Interesse im Hinblick auf einen eventuellen entwickelungsgeschichtlichen Zusammenhang von fusiformen Bazillen und Spirochäten, wie er von verschiedenen Autoren angenommen ist (vgl. S. 927).

Nach Keysselitz & Mayer gehören Hospitalbrand, Noma und Ulcus tropicum als Krankheiten, die von der äußeren Haut ausgehen, Neigung zur Bildung von Pseudomembranen besitzen und eine Tendenz zu phagedänischer Ausdehnung zeigen, enger zusammen. Auch werden das Beingeschwür der Neger und tropischer Phagedänismus als ätiologisch einheitliche Krankheiten aufgefaßt. — Castellani & Chalmers[2] halten im Gegensatz zu le Dantec, Brault, A. Plehn u. a. das Ulcus tropicum für nicht identisch mit Hospitalgangrän, insbesondere weil es nicht kontagiös sei.

Anhangsweise sei hier noch erwähnt, daß Polland (1905) bei Nosokomialgangrän auf Grund von Unterschenkelgeschwüren zarte Spirochäten (ähnlich Spir. Vincenti) beschrieb, zum Teil zahlreich neben fusiformen Bazillen. Er hielt sie für nicht pathogen.

IV. Spirochaeta aboriginalis (Cleland 1909).

Mac Lennan (1906) beschrieb bei dem in manchen Tropenländern nicht seltenen **venerischen Granulom** (Granuloma pudendi s. Granuloma inguinale) Spirochäten vom Refringenstyp und eine andere, noch nicht bekannte Art. Wise (zit. bei Castellani & Chalmers) fand im Jahre 1907 Spirochäten, die der Pallida und Refringens glichen, Maitland (1908) Spirochäten vom Pallidatyp. — Cleland & Hickinbotham[2] (1909) sahen Spirochäten mit 2—5 Windungen, 10—17,5 μ lang, manchmal in Haufen gelagert, verschieden von denen der Syphilis, Frambösie und Ulcus tropicum. Da die Krankheit am Fundorte (West-Australien) fast nur bei Ureinwohnern vorkommt, so wurde die Spirochäte von Cleland Sp. aboriginalis genannt. Uebertragungen auf Hunde — von denen nach einem Volksglauben die Krankheit auf junge Mädchen und von diesen auf Männer durch Geschlechtsverkehr übergehen soll — gelangen nicht. — Castellani & Chalmers[2] erwähnen, daß bei Hunden natürlicherweise granulomatöse Tumoren mit Spirochäten nachgewiesen sind. Bosanquet[2] wies Spirochäten auch in Schnitten nach Levaditi bei venerischem Granulom von australischen Eingeborenen zahlreich 3—4 mm unter der Oberfläche an der Basis des Granuloms nach.

Die ätiologische Bedeutung der Sp. aboriginalis für das Granulom ist noch keineswegs erwiesen; vielleicht ist sie nur ein harmloser Schmarotzer. — Nebenbei sei bemerkt, daß Siebert (1907) und Flu (1911) eine ätiologische Rolle anderen Mikroorganismen zuschreiben, die zuerst Donovan sah.

V. „Karzinomspirochäten."

Gleich in der ersten Zeit der Pallidaforschung wurden pallidaähnliche Spirochätenbefunde in ulzerierenden Karzinomen berichtet [Kiolemenoglou & v. Cube (1905), E. Hoffmann[1,2] sowie Mulzer (1905), Loewenthal[1], (1906), Krienitz (1906), Simmonds (1908) u. a.]. Weitere Literatur und Spirochätenbefunde sind ausführlich in einer neueren Arbeit von Arnheim[1] (1911) zusammengestellt. — Kiolemenoglou & v. Cube, Krienitz u. a. gaben an, daß sie die „Karzinomspirochäten" nicht sicher von der Pallida unterscheiden konnten, daß sie, wie Krienitz sagt, „die Merkmale der Pallida

in ausgeprägter Weise zeigten", jedenfalls der Typus einer der von Krienitz im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi gefundenen 3 Gruppen. Demgegenüber hoben aber namentlich Schaudinn, E. Hoffmann, Loewenthal und später Simmonds & Arnheim die deutlichen Unterschiede gegenüber der Pallida hervor. Mulzer und Hoffmann bezeichneten die Spirochäte als **„Sp. pseudopallida"**. Loewenthal nannte den feineren Typ („wohl die winzigste Spirochätenart"): **„Sp. microgyrata"** und hielt sie für identisch mit den in den Faeces vorkommenden Spirochäten. Die Pseudopallida schmarotzt im übrigen nur auf ulzerierten Karzinomen (Hoffmann, Simmonds, Arnheim u. a.), häufig zugleich mit einer gröberen Art. Mühlens[7] beschrieb 3 Typen, die den 3 im Munde und bei anderen ulzerierenden Prozessen gesehenen Arten entsprachen (Taf. II, Fig. 4). Daneben fanden sich auch fusiforme Bazillen; die Spirochäten ließen sich in Levaditischnitten darstellen.

Die meisten Autoren beschreiben die „Pseudopallida" als etwas dicker und plumper sowie leichter färbbar als die Pallida, auch mit Boraxmethylenblau darstellbar. Die Windungen seien unregelmäßiger und flacher; im frischen Präparat soll sie stärkere Lichtbrechung und andere Bewegungen zeigen. Mit Giemsalösung nimmt sie einen mehr bläulichen Farbenton an und färbt sich intensiver als die Pallida (Hoffmann, Mulzer). Mühlens[4] sah aber auch rötlich gefärbte Spirochäten bei Karzinom (s. Tafel II, Abb. 4), allerdings mit flachen Windungen (ähnlich Sp. dentium).

Arnheim hält die bei ulzerierenden Karzinomen von Menschen und Tieren gefundenen Spirochäten für identisch. Die sehr kleine Spirochäte, „wohl eine der kleinsten", sei als species sui generis anzusehen; sie sei bisher nur bei Karzinom gefunden. A. schlug vor, den von Borrel der zuerst im Mäusekarzinom gesehenen Spirochäte gegebenen Namen „Sp. Laverani" beizubehalten. Er beschreibt seine bei exulzerierten Oesophaguskarzinomen und bei Magenkarzinom gesehenen Spirochäten als außerordentlich beweglich, mäßig lichtbrechend, im Durchschnitt 3—5 μ groß, selten länger, unmeßbar dünn, in der Mitte meist dicker als an den Enden, Windungen sehr eng und steil, oft regelmäßig, 3—12, Periplastfortsätze bei Löfflerfärbung deutlich. — Arnheim konnte eine Mischkultur der Spirochäten züchten, zuletzt nur noch mit einem feinen fakultativ anaëroben Stäbchen zusammen in Pferdeserumagar (nach Mühlens). Aussehen der Kulturen ähnlich wie das anderer Arten.

Eine pathogene oder gar **ursächliche Bedeutung** einer der beim Karzinom gefundenen Spirochäten kommt wohl kaum in Frage, wenn auch einige Autoren sich dafür ausgesprochen haben. Wahrscheinlich handelt es sich um saprophytisches Wachstum, zumal ja Spirochäten und fusiforme Bazillen sich auf allen Arten von jauchigen Gewebszerfallprozessen wohl zu fühlen scheinen. Simmonds u. a. fanden in geschlossenen, nicht zerfallenen Karzinomen niemals Spirochäten. Auch wies Simmonds noch besonders darauf hin, daß der Gehalt an Spirochäten davon abhing, ob die Mikroorganismen der Mundflora an die erkrankte Stelle hingelangen konnten. So fand er bei Krebsen der Gallenblase, Niere, Prostata, Harnblase nie Spirochäten; die des Mundes, des Magens und der Speiseröhre zeigten stets welche, auch einmal ein Leberabszeß, der im Anschluß an ein verjauchtes Magenkarzinom entstanden war.

Moritz (1905) fand in einem Fall von schwerer Anämie bei karzinomatöser Lymphangitis Spirochäten im Knochenmark und Dünndarm.

VI. Spirochaeta lymphatica.

Als Sp. lymphatica bezeichneten Proescher & White[1], White[1—3] (1907) Spirochäten, die sie in Drüsen bei akuter lymphatischer Leukämie und bei chronischer benigner Lymphomatose (Hodgkinscher Krankheit), ferner in einem Fall von Lymphosarkomatose sahen. In dem letzteren soll sogar die Weiterimpfung auf Meerschweinchen und Ratten gelungen sein. In einer hyperplastischen Drüse fanden sich enorme Mengen von zarten Spirochäten in Levaditischnitten, die im Aussehen an die Pallida erinnerten. Proescher[2] beschrieb im Jahre 1909 die Spirochäten nochmals genauer: sie erscheinen in nach Giemsa gefärbten Ausstrichen als rote mehr oder weniger gewellte Fäden von 10—20 μ Länge. Die Spirochäten ließen sich auch auf Macacus rhesus übertragen, ferner auf graue Ratten. Bei diesen fanden sich kurz vor dem Exitus (3—4 Monate nach der Impfung) reichliche Spirochäten im Blut, außerdem: Milzhypertrophie und Lymphomatose wie beim Menschen. 2 Affen gingen 8 Monate nach der subkutanen Einimpfung von Lymphozytomstückchen unter allgemeiner Hyperplasie des lymphatischen Systems zugrunde; auch in Leber und Milz bestanden Knoten. In allen Wucherungen fanden sich Spirochäten, zum Teil mit Tuberkelbazillen. Auch eine zweite Affenpassage gelang.

Es ist auffallend, daß noch keine Bestätigungen oder Widerlegungen dieser immerhin interessanten Befunde vorliegen, zumal da Proescher die Sp. lymphatica für den Erreger von Leukämie, Pseudoleukämie und Lymphosarkom in allen seinen Formen erklärte.

VII. Spirochäten bei Lungenaffektionen.

Rona beschrieb im Jahre 1905 Spirochäten bei Lungengangrän. Früher hatte schon Matzenauer (1902) auf den Zusammenhang anderer gangränöser Prozesse, z. B. Nosokomialgangrän, mit Lungengangrän aufmerksam gemacht. — Mühlens[4] (1907) bezeichnete die bei einem Fall von Lungengangrän gefundenen Spirochäten (Tafel II, Abb. 6) als morphologisch dieselben Typen, die man zusammen mit fusiformen Bazillen auch im Munde findet. Möglich, daß diese Spirochäten sekundär durch Verschlucken aus dem Munde in die Lungen gelangt waren. — Küster (1907) fand in 2 Fällen von Lungengangrän Spirochäten, die in Form und Lagerung mit der Pallida die weitgehendsten Aehnlichkeiten zeigten, und zwar wurden sie nur in Fällen von Gangraena pulmonum in engerem Sinne, nicht bei tuberkulöser Gangrän gesehen. Die Spirochäten lagen am weitesten von allen Mikroorganismen gegen das gesunde Gewebe vorgedrungen. Deshalb sollen sie vielleicht eine ätiologische Bedeutung haben. — Buday[2] veröffentlichte im Jahre 1910 ausführliche histologische Untersuchungen über Lungengangrän, nachdem Feldmann (1906) schon Schnittuntersuchungen bei verschiedenen „durch Bac. fusiformis und Spir. dentium hervorgerufenen" gangränösen Infektionen gemacht hatte. — Buday fand in der Ausbreitungszone der gangränösen Bronchopneumonie und den daraus entstandenen gangränösen Kavernen am konstantesten 3 Arten von Mikroben: fusiforme Bazillen, Vibrionen und Spirochäten. Er nahm an, daß diese Mikroorganismen die exzentrische Ausbreitung der gangränösen Herde und Gewebsnekrosen bedingten. Die Spirochäten lagen hauptsächlich am Rande der Gangrän, am weitesten gegen das normale Gewebe vorgedrungen, in großer Zahl, zuweilen in riesigen Mengen. — Peters (zit. nach Chamberlain) fand in

Cincinnati Spirochäten und fusiforme Bazillen bei fötider Bronchitis und lobärer Pneumonie.

Morphologisch ähnelten die Spirochäten Budays mit ihrer „feinen Beschaffenheit und dichten Krümmungen" am meisten der Spir. dentium. Buday hielt die Aspiration von Mundspeichel bezüglich des Eindringens der Mikroorganismen für wichtig. — Arnheim (1911) fand in einem Fall von Aspirationspneumonie mit anschließender Gangrän (entstanden nach Verschlucken eines Zahnes) auch Spirochäten in bis über Kirschkerngröße geschwollenen Bronchialdrüsen, aus denen sie auch in **Mischkultur** in Schereschewsky-Nährböden gezüchtet werden konnten. Im ganzen konnte Arnheim in 3 von 5 Lungengangränfällen zahlreiche Spirochäten nachweisen. Dreimal gelangen Mischkulturen, auch in Serumagar, in mehreren Generationen; einmal wurden bei den zahlreichen Isolierungsversuchen einzelne isolierte hauchartige Spirochätenkolonien im Serumagar gesehen; sie konnten aber nicht in Reinkultur weitergezüchtet werden. Arnheim gab an, daß die von ihm eingehend charakterisierten Spirochäten den Charakter der sehr „polymorphen" Spir. dentium trugen.

Castellani[1] (1906) bezeichnete als **Spirochaeta bronchialis** die von ihm auf Ceylon bei an Bronchitis mit temporärer Hämoptoë leidenden Eingeborenen in schleimig-eitrigem Auswurf gefundenen zahlreichen, mitunter fast in Reinkultur vorhandenen Spirochäten, unter denen er 4 Haupttypen unterschied: 1) dickere Spirochäten von 15—30 μ Länge mit unregelmäßigen zahlreichen Windungen; 2) Spirochäten, ähnlich der Spir. refringens (Schaudinn), 3) dünne Spirochäten mit mäßig zahlreichen, gleichmäßigen Windungen und zugespitzten Enden, häufigster Typus; 4) Ungemein dünne und zarte Organismen mit sehr wenigen unregelmäßig gestalteten Windungen. Die ätiologische Bedeutung der Spirochäten war nicht sicher klar. Castellani[1] wies auch auf Befunde von Plimmer hin, der bei einer Art von Pseudotuberkulose der Meerschweinchen viele Spirochäten gefunden hatte. — Auch bei anderen Lungenaffektionen ohne Gangrän sind Spirochäten beschrieben, so von Arnheim in einem Fall von lang anhaltendem Keuchhusten: „reichliche Spirochäten mit weiten Windungen, welche mit denen bei Lungengangrän vorkommenden identisch zu sein scheinen".

Phalen & Kilbourne (1909) berichteten über einen Fall von Lungen-Spirochätose bei einem Filipino, und auch Chamberlain (1911) teilt 2 Befunde von vielen Spirochäten (ähnlich den Castellanischen) bei Bronchitis auf den Philippinen mit; in einem Fall bestand Hämoptoë. — Rothwell (1910) hat in Missouri 4 Fälle von „Bronchial Vincents Angina" gesehen, in denen der Auswurf sehr reich an Spirochäten und fusiformen Bazillen war.

VIII. Darmspirochäten.

Im Jahre 1884 sah anscheinend zuerst Escherich Spirochäten („Zahnspirochäten") in Cholerastühlen in großen Mengen. Aehnliche Befunde erhoben de Giaxa & Lustig (1886), Gruber* sowie Babes*) (1887), Fürbringer* sowie Kirchner* (1892). Auch Kowalski (publ. 1894) will schon in den 1880er Jahren in Cholerastuhl und auch in den Entleerungen von Gesunden Spirochäten gesehen haben, die er mit dem Namen **„Spirillum hachaizae"** bezeichnete. Günther (1898) erwähnt in seinem Lehrbuche das nicht seltene Vorkommen von „spirillenförmigen Gebilden" im Cholerastuhl, auch bei „Cholera nostras". Es handele sich wahrscheinlich um zwei voneinander differente Formen: 1) häufigste Form von Gestalt der gewöhnlichen Zahn-

*) Zit. nach Günther, Bakteriologie, 1898, S. 482. Daselbst auch Literatur.

spirochäte, „feine, schwach färbbare, mit unregelmäßigen flachen Windungen und mit zugespitzten Enden versehene Spirillen, 2) seltenere Form: ziemlich große, mit mehreren regelmäßigen Windungen versehene, aber hier und da auch Kommaform zeigende Gebilde, welche ebenfalls zugespitzte Enden besitzen." — Le Dantec[3] (1903) beschrieb feine Spirochäten von 6—14 μ Länge bei Dysenterie fast in Reinkultur (dysentérie spirillaire, „diphthérie spirillaire au gros intestin") in S.-W.-Frankreich; er hielt die Spirochäten für pathogen. Auch noch verschiedene andere, namentlich französische Autoren haben „spirilläre Dysenterie" beschrieben. So berichtet kürzlich noch Cammermeyer*) (1912) einen Fall vom belgischen Kongo, in dem sich Spirochäten fast in Reinkultur im Stuhl fanden.

Mühlens[4] (1907) sah kleine Darmspirochäten in einem Fall von Amöbendysenterie aus S.-W.-Afrika: 5—15 μ lang, sehr dünn, an den Enden spitz zulaufend, mit 2—4 unregelmäßigen Windungen, lebhaft beweglich, nach Giemsa blaurot bis blau gefärbt. Dieselben bzw. sehr ähnliche Spirochäten fand er ferner häufig bei Sommerdiarrhöe der Kinder sowie in Cholerastühlen aus der Weichselgebiet-Epidemie des Jahres 1905 (s. Tafel II, Abb. 9). Mühlens hielt sie für nicht pathogen. Weiterhin beobachtete er auch größere Spirochäten bei einem zur Sektion gekommenen Fall von „Colitis ulcerosa", im ganzen 3 Typen, ähnlich wie im Munde (Tafel II, Fig. 5), außerdem auch fusiforme Bazillen, endlich kürzlich auch sehr zahlreiche Spirochäten in einem Amöbendysenteriestuhl aus Ostasien. — Rosanow (1909) sah während der Moskauer Choleraepidemie Spirochäten im Stuhl, die an Spirochäten des Rückfalltyphus erinnerten. — Courmont & Lesieur (1911) fanden auch Spirochäten im Stuhl bei Cholera nostras in Lyon. — Werner[1] (1909) unterschied 2 Spirochätentypen (ziemlich häufig) in normalen Stühlen: 1. **Spir. eurygyrata,** 4,6—7,6 μ lang, kaum über 2 weite Windungen, und 2. **Spir. stenogyrata,** eine enggewundene Form, 3,5—6,1 μ lang mit 2 Windungen. — Löwenthal hatte im Jahre 1906 die Spir. microgyrata in ulzeriertem Karzinom für identisch mit der feinen Stuhlspirochäte gehalten.

Kürzlich (1911) berichteten auch Leber & v. Prowazek über Spirochätenbefunde in diarrhoeischem Stuhl auf Samoa (s. Arch. für Schiffs- u. Tropenhygiene, 1911, H. 13, S. 421).

Aus den vorstehenden Literaturauszügen geht schon zur Genüge hervor, daß auch bezüglich der Darmspirochäten und ihrer Bedeutung noch keine Klarheit herrscht.

IX. „Spirochaeta vaccinae".

Unter diesem Namen hatte Bonhoff (1905) bald nach Entdeckung der Sp. pallida spirochätenartige Gebilde beschrieben, die er in Ausstrichen und Schnittpräparaten von Kuh- und Menschenpocken sah. Offenbar handelte es sich dabei um Kunstprodukte, Fibrinfäden oder dgl. (Carini, Süpfle, Mühlens & Hartmann[1], Casagrandi & Rossi). Auch sonst hat niemand Spirochäten bei Pocken nachweisen können.

X. Spirochäten bei Psoriasis vulgaris.

v. Prowazek[3] fand in einem Psoriasisfall auf Sumatra im Giemsa-Ausstrichpräparat „sehr distribuierte, kleine, mattrot gefärbte, um 3 μ in der Länge

*) Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1912, H. 3.

schwankende Spirochäten", die er auch im nativen Präparat mit Brillantkresylblaumethode darstellen konnte. Die Spir. zeigten nach der Löfflermethode Periplastanhänge. Ihre ätiologische Bedeutung ist unwahrscheinlich.

B. Spirochäten bei Tieren.

I. Spirochäten bei Rind, Pferd, Schaf etc.

THEILER[1] sah zuerst im Jahre 1902 bei anämischen Rindern in Südafrika Spirochäten im Blut: die **Spirochaeta Theileri** LAVERAN (1903). Sie findet sich meist in spärlicher Zahl, ist 20—30 μ lang und $^{1}/_{3}$—$1^{1}/_{4}$ μ breit, wenig starr (DOFLEIN), an beiden Enden zugespitzt, angeblich ohne Geißel. Auf Tafel I, Fig. 10 u. 11 (bei Recurrens-Spirochäten S. 920) sind zwei Mikrophotogramme der recurrensähnlichen Spirochäte nach einem Präparat THEILERS abgebildet. Fig. 10 zeigt zum Größenvergleich gleichzeitig ein Trypanosoma Theileri. Anscheinend dieselbe Spirochäte wurde fast gleichzeitig in Kamerun von ZIEMANN bei einem Kalb gefunden (private Mitteilung an LAVERAN). Und weiterhin sind ähnliche, wahrscheinlich die gleichen Spirochätenfunde berichtet aus Deutschostafrika von R. KOCH & FEHLANDT[2] bei einem Rind und von TRAUTMANN bei einem gleichzeitig an Trypanosomiasis erkrankten Esel. SCHEIN fand Spirochäten im Blut von Kälbern in Süd-Annam, die er für nahe verwandt mit der Sp. Theileri und der von HEANLEY in Hongkong gefundenen Spirochäte hielt (zit. nach SCHEIN). Nach SCHEIN verursachten die Spirochäten keine Krankheitserscheinungen. Dagegen sollen sie in Kombination mit anderen Krankheiten, z. B. Rinderpest, sehr virulent werden und schwere Hämoglobinurie, vielleicht gar den Tod herbeiführen können. — Im übrigen gehen die Ansichten im allgemeinen mehr dahin, daß die Spirochätose der großen Haustiere eine harmlose Infektion ist; höchstens handele es sich um eine mit Fieber einhergehende leichtere Anämie, die nicht tödlich verläuft.

THEILER konnte die Spirochäten durch Larven und auch durch ausgewachsene Exemplare der Zecke Rhipicephalus decoloratus und andere Zeckenarten auf Färsen übertragen; die Spirochäten traten dann nach 24—35 Tagen im Blut auf. LAVERAN & VALLÉE[2] infizierten mit Zeckenlarven, die ihnen aus Afrika nach Paris geschickt waren, eine Kuh gleichzeitig mit Spirochäten und Piroplasma bigeminum. Weiterhin ist auch eine direkte Uebertragung durch spirochätenhaltiges Blut auf Rinder und Schafe, nicht auf Pferde und Ziegen gelungen.

DODD[2] ist der Ansicht, daß die in Transvaal beim Rind, Schaf und Pferd (auch von THEILER) gefundenen Spirochäten identisch seien = Sp. Theileri. Wahrscheinlich gehören hierzu auch die in anderen Ländern nachgewiesenen Spirochäten, so daß die Sonderbezeichnungen wie **Spir. equina** [THEILER, G. MARTIN 1906] oder **Sp. equi** [auch von MARTIN (1905) in Französisch-Guinea gefunden] und **Spir. ovina** [R. BLANCHARD (1906), gefunden von THEILER in Transvaal, von LÜHE*) in Präparat aus Kamerun und von MARTOGLIO & CARPANO in Erythraea], verschwinden könnten. — STORDY (1906) sah Spirochäten bei einem fieberhaft erkrankten, stark abgemagerten Pferd in Nairobi (Ostafrika).

*) Zit. bei LÜHE: Menses Handb. der Tropenkrankheiten, Bd. 3, 1906.

Lingard (1907) beschrieb Spirochäten in Indien bei Rindern, Kamel, Pferd, Hund und Elefant im Blute; beim Rind sah er intrazelluläre Stadien in roten Blutkörperchen. Mathis & Leger zitieren unter den Tieren mit Blutspirochätennachweis auch Zebra und Antilope.

Nuttall (1910) beschrieb als **Spir. bovis caffris** eine Spirochäte, die in Afrika bei Bos caffer typicus gesehen wurde und sich durch auffallende Breite und scharfe Zuspitzung beider Enden ausgezeichnet haben soll.

II. Spirochäten bei anderen Haustieren.

1. Bei **Schweinen.** Smith (1894) sah winzige Spirochäten von 2—3 μ Wellenlänge in kleinen Geschwüren des Schweinedickdarms. — Viel genannt ist der spirochätenhaltige Schweinefötus (Siegel), der in der Pallida-Diskussion eine große Rolle gespielt hat. — Dodd[1] (1906) beschrieb eine mit multiplen zirkumskripten oberflächlichen Hautgeschwüren einhergehende Erkrankung von jungen Schweinen in Prätoria, die durch Spirochäten veranlaßt sein sollte. Die Spirochäten fanden sich nicht in gesunden Hautpartien. Eine Uebertragung gelang durch Kontakt, sowie durch kutane Ueberimpfung von krankhaftem Material. — In West-Australien hat Cleland[1] (1908) in fibrösen Tumoren an der Kastrationsstelle bei Schweinen Spirochäten von 6—12 μ Länge mit 3—4 Windungen gefunden. — Gilruth sah im Jahre 1910 beim Schwein Spirochäten in putriden äußeren Geschwüren, in einer zum Teil nekrotisierten mischinfizierten fibrösen Skrotalgeschwulst und in pseudodiphtherisch belegten Darmulzerationen. Eine ätiologische Bedeutung wurde nicht erwiesen.

2. Bei **Hunden.** Nach Bizzozero (zit. bei Glass) existieren besonders im Magen des Hundes außerordentlich dünne, 3—8 μ lange „Spirillen“ mit 3—7 Windungen, welche in die Randzellen eingeschlossen sind. „In Kiel hat Salomon diese Organismen bei verschiedenen Tierarten gesucht, aber sie nur bei der Waldratte, bei der Katze und beim Hunde gefunden. Bei dem letzteren sind sie konstant. Sie haben 2—24 spiralige Windungen (gewöhnlich 9—11) ... Sie leben frei in der Schleimhaut des Fundus und der Pylorusgegend des Magens und häufen sich besonders in der Tiefe an, ohne dort irgendeine Läsion hervorzubringen. Sie dringen auch in die Randzellen ein und können darin zu 1—9 Exemplaren enthalten sein. In den Mäusemagen gebracht vermehren sie sich.“

James (1905) erwähnte eine „Spirille“ (ähnlich Spir. obermeieri) als „possible cause“ einer der Delhibeule ähnlichen Affektion an der Oberlippe eines Hundes; im Blut fanden sich keine Spirochäten.

Erwähnt sei noch, daß Lucet (1910) Spirochäten in einem Fall von hämorrhagischer Gastroenteritis beim Hund nachgewiesen hat. — Auch nach Ball & Roquet (1911) sind Spirochäten im Magen normaler Hunde häufig, längere mit 7—12 und kürzere mit 2—6 Windungen, gedrängte und lockere Formen. Es besteht kein kausaler Zusammenhang mit hämorrhagischen Magen- und Darmentzündungen.

3. Bei **Kaninchen.** Mathis & Leger (1911) sahen bei Untersuchungen von 200 Kaninchen 1mal Spirochäten im Blut, etwa in jedem 10. Gesichtsfeld, 14—17 μ lang, 0,25 μ dick, mit 4—5 ziemlich regelmäßigen, 2 μ breiten und 0,6 μ tiefen Windungen.

III. Spirochäten bei Affen.

Spirochaeta macaci (Castellani & Chalmers[2], 1908) ist eine von den Genannten im Jahre 1906 auf Ceylon gefundene Spirochäte genannt worden. Eine ähnliche soll von Leishman & Balfour bei anderen Affenarten gesehen worden sein (zit. bei Castellani & Chalmers[2], S. 310).

Spirochaeta pitheci (Thiroux & Dufongeré[1] wurde im Jahre 1910 eine bei Cercopithecus patas im französischen Sudan nachgewiesene Spirochäte bezeichnet, die morphologisch die größte Aehnlichkeit mit Spir. duttoni hatte. Der Affe zeigte unregelmäßige Fieberanfälle, aber ohne direkt nachweisbaren Zusammenhang mit der Spirochätenzahl, ferner: Gehirnerscheinungen (ob durch Spirochäten veranlaßt, nicht sicher). Die Spirochäten ließen sich direkt durch Blutüberimpfung auf weiße Mäuse und Ratten übertragen, wie auch Laveran & Pettit[3] zeigten. Nach Thiroux & Dufongeré betrug die

Inkubationszeit bei weißen Mäusen 2—6 Tage; kurz vor dem nach 25—26 Tagen erfolgenden Tode verschwanden die Spirochäten aus dem Blute. Die Versuchstiere von LAVERAN & PETTIT gingen an der Infektion nicht zugrunde.

IV. Spirochäten bei kleinen Nagetieren.

DOFLEIN (S. 374) erwähnt eine **Spirochaeta minor** CARTER 1887, bei Ratten, 5—9 μ lang. MAC NEAL (1907) und MEZINESCU (1909) fanden anscheinend die gleiche Spirochäte im Blute von Mus decumanus. Die Infektion ließ sich weiter übertragen, ohne daß die Tiere erkrankten (MEZINESCU).

Im Blute von grauen und weißen Mäusen sind Spirochäten fast gleichzeitig von BREINL & KINGHORN = **Spir. laverani**, sowie von WENYON = **Spir. muris** im Jahre 1906 beschrieben worden. Die von BREINL & KINGHORN gefundene Spirochäte war 1,8—3,75 μ lang mit 2—4 Windungen, also kurz und ziemlich dick, nur in geringer Zahl vorkommend. WENYONS Spirochäte war 3—7 μ lang und 0,2 μ breit mit 2—6 Windungen; Färbung gleichmäßig und leicht, auch mit Anilinfarbstoffen. Sie soll sich ziemlich lange im Blute halten und keine Krankheitssymptome veranlassen.

WENYON hielt seine Spirochäten für identisch mit den schon früher von BORREL (1905) im Gewebssaft bei **Krebstumoren** der Mäuse gefundenen, **Spir. laverani** genannt. BORREL unterschied 2 Arten: 1) spir. rigides à spires très longues, 2) spir. très fines, très petits, à spires très serrées. — GAYLORD[2] (1908) fand bei 48 primären Mäusetumoren 40mal in Levaditischnitten eine große Anzahl Spirochäten im Randgewebe der Tumoren; bei normalen Mäusen wurden dann aber später allerdings auch in 70 Proz. Spirochäten im Blut nachgewiesen. (Beim Menschen mit Brustkrebs wurden nie Spirochäten in der Nachbarschaft der Tumoren gefunden.) Die virulentesten Tumoren enthielten die meisten Spirochäten. Sie unterschieden sich morphologisch von den von WENYON, LÖWENTHAL und BORREL beschriebenen. — CALKINS, der mit GAYLORD zusammen arbeitete, beschrieb eine Spirochäte als **Spir. microgyrata** (LÖWENTHAL) **var. Gaylordi.** GAYLORD und CALKINS hielten die Spirochäten nicht für die Ursache der Tumoren. CALKINS nahm an, daß sie für das Karzinom den Boden vorbereiten. — Während MC. INTOSH (1910) angab, daß er in Levaditischnitten bei Mäusekarzinomen und -sarkomen keine Spirochäten nachweisen konnte, fand u. a. noch besonders DEETJEN (1908) im Institut für experiment. Krebsforschung in Heidelberg bei allen (ca. 100) mit Tumormaterial geimpften Mäusen Spirochäten. Diese waren lebhaft beweglich, kleiner, dicker und leichter färbbar als die Pallida; an einem Pol war eine „Geißel" nachweisbar; auch „Ruheformen" wurden gesehen. Die Spirochäten waren leicht in dem die Geschwulst umgebenden Bindegewebe zu finden, auch im Blut bei Dunkelfeldbeleuchtung. Weiterübertragung gelang, auch bei ohne Erfolg mit Krebsmaterial geimpften Tieren. 6—10 Tage nach subkutaner oder intraperitonealer Einspritzung von spirochätenreichem Bindegewebe oder Blut waren die Spirochäten im Blut nachzuweisen. DEETJEN war der Ansicht, daß die Spirochäten mit dem Wachstum der Geschwülste nichts zu tun hätten; es handele sich um Mitüberimpfungen; denn Spirochäten fanden sich auch bei Mäusen ohne Tumor. — DEETJEN wies auf die Aehnlichkeit seiner Spirochäten mit den von BORREL, GAYLORD und TYZZER beschriebenen Formen hin.

Spir. vespertilionis BRUMPT wurde zuerst von NICOLLE & COMTE[2] (1906) in Tunis bei Vespertilio Kuhli gefunden und insbesondere im Jahre 1907 von GONDER[1] genauer studiert: bis 20 μ groß, undulierende Membran und je 1 geißelartiger Periplastfortsatz nachgewiesen; Längsteilung einmal beobachtet. Uebertragung nach GONDER wahrscheinlich durch eine Ixodide.

V. Spirochäten bei Vögeln.

TÖPFER (1906) fand echte Spirochäten im Blute bei Eulen (Athene noctua).

VI. Spirochäten bei Insekten.

Im Culex-Mückenmagen fand MÜHLENS[4] (1907) recurrensähnliche Spirochäten. Er konnte nicht entscheiden, ob es sich etwa um eine im Mückenmagen häufiger schmarotzende Art handelte. — JAFFÉ (1907) wies eine ähnliche Spirochätenart von 10—20 μ Länge und $^1/_2$ μ Breite im Magendarmkanal von Culexlarven (aus Wasseransammlungen in Berlin) in 90 Proz.

nach; mitunter fand er Spirochäten auch in den Malpighischen Gefäßen der Imagines von Culex. Die Spir. ist **Spir. culicis** Jaffé benannt. Schon vorher im Jahre 1906 hatten Ed. & Et. Sergent in der Larve von Anopheles maculipennis in Algier eine ähnliche Form gefunden. — Ferner soll Patton (zit. nach Doflein) festgestellt haben, daß in der Gegend von Madras Spir. massenhaft in Mücken vorkommen.

Novy & Knapp (nach Doflein) haben aus Glossina palpalis eine **Spirochaeta glossinae** beschrieben.

Doflein sah eine Spirochäte in Termiten aus Italien, **Sp. grassi** Doflein. Eine Termitenspirochäte ist auch von v. Prowazek im Darm von Termes lucifugus Rossi gefunden: 15—50 μ lang und 0,3—1 μ breit, nach Giemsa sich rot bis rotviolett färbend, in der sich oft reihenweise Chromatinkörner nachweisen ließen. — Dobell (1910) bezeichnete als **Spir. termitis** n. sp. eine auf Ceylon bei Termiten gefundene Spirochäte, die wahrscheinlich identisch sei mit einer schon im Jahre 1881 von Leidy in Nordamerika gefundenen; sie sei bis 60 μ lang und 1 μ breit.

Doelein meint, daß die „Insektenspirochäten" eventuell eine besondere Klasse für sich bilden und daß die Spir. culicis vielleicht noch einmal eine größere Rolle in der Protistenforschung spielen wird.

VII. Spirochäten in Wasser und bei Wasserbewohnern.

Am längsten bekannt ist die **Spirochaeta plicatilis** Ehrenberg (1833), eine der größten Spirochäten, durchschnittlich 80 μ lang, mitunter 200 μ und mehr, $^3/_4$ μ dick. Sie lebt in stagnierendem Süßwasser.

Als **Spirochaeta flexibilis** bezeichnete Nägler (1909) eine in Schlammproben aus einem See gefundene „neue" Spirochäte. — Weitere, im Wasser freilebende Arten sind: **Spir. gigantea** Warming 1875 in Brackwasser, ähnlich der Spir. plicatilis; ferner **Spir. stenostrepta** und **eurystrepta** (Zülzer) in Süßwasser. — Cantacuzène will in warmen Quellen mit einer Temperatur von 52—56° eine Spirochätenart in großer Zahl gesehen haben.

Die **Spirochaeta balbianii** (Certes 1882), die größte aller bekannten Arten, hat wegen der deutlichen undulierenden Membran Aehnlichkeit mit Trypanosomen (früher auch Trypanosoma balbianii genannt). Wird im Kristallstiel der Auster gefunden. Sie ist 26—180 μ lang, $^1/_2$—3 μ breit. Vermehrung durch Längsteilung schon 1882 von Certes festgestellt. — In diese Gruppe gehören noch eine Anzahl von unter anderen Namen beschriebenen Spirochäten, so die **Spir. anodontae** Keysselitz aus der Süßwassermuschel Anodonta, die **Spir. pinnae, Spir. tapetos, Christispira veneris** n. sp. (Dobell) aus dem Kristallstiel von Venus casta u. a. m.*).

Spir. jonesii, 18 μ lang und höchstens 0,6 μ breit, ist eine von Dutton, Todd & Tobey im afrikanischen „mud fish" (Clarias angolensis), Kongofreistaat, gefundene Spirochäte genannt.

Spir. lutrae v. Prowazek (1907) wurde eine im Fischotterblut nachgewiesene bandförmige Spirochäte mit stumpfen Enden bezeichnet, „in deren blauem Protoplasma oft vier verschieden große Chromatinbrocken nachweisbar waren".

R. O. Neumann beschrieb (1909) Spirochäten bei Meeresfischen: **Spirochaeta gadi** bei Gadus minutus in 8 Fischen einmal, **Spir. pelamidis** bei Pelamys sarda, in 3 Fischen einmal gefunden.

Ueber die Bedeutung aller dieser Spirochäten für die genannten Wasserbewohner ist noch nichts bekannt.

Im **Schlangenblut** fand Dobell (1910) Spirochäten: anscheinend ein Spirochätenbefund bei Tropidonotus stolatus, **Spirochaeta tropidonoti** genannt, in Form ähnlich der Spir. duttoni. Eine sehr zarte Spirochäte sahen Mühlens und Gleitsmann (nicht publ.) kürzlich bei einer Boa constrictor.

---

*) Eingehende neuere Studien über Muschelspirochäten und ihre Systematik siehe u. a. bei H. Fantham, Quart. Journ. micr. Sc., Vol. 52, 1908. — Schellack, Arb. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, H. 2, 1909. — Swellengrebel, Centralbl. f. Bakt., Orig. Bd. 49, 1908, u. ebd., Ref., Bd. 61, H. 5/6, 1912. — Hoelling, ebd., Orig., Bd. 44, 1907, u. Arch. f. Protistenk., Bd. 23, 1911. — J. Gross, ebd., Bd. 24, 1911.

Literatur.

ARNHEIM, G., Die Spirochäten bei Lungengangrän und ulzerierendem Carcinom (Kulturversuche). Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 59, H. 1, **1911**.

ASSMY, Berichte über den Betrieb der Poliklinik in Chungking. Klin. Jahrb., Bd. 25, S. 108 u. 116, **1911**.

BALL, V., & ROQUET, M., Spirochètes et affections hémorrhagiques gastro-intestinales du chien. Journ. de méd. vét., T. 62, **1911**.

BAREGGI, Sull' angina di Plaut. Atti dell'assoc. med. Lomb., 15. VI. **1895**.

BAUMGARTNER, E., Die tierischen und anaëroben pflanzlichen Protisten der Mundhöhle des Menschen. Erg. d. ges. Zahnheilk., **1910**, H. 2.

BEITZKE, H., Ueber Anginen mit fusiformen Bazillen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 35, Nr. 1/2, **1904**.

[1] BERNHEIM, J., Ueber einen bakt. Befund bei Stomatitis ulcerosa. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, H. 5/6, **1898**.

[2] — Zur Angina Vincenti. Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 48.

BLAISE, L'ulcère phagédénique des pays chauds en Algérie. Gaz. hebd. de méd. et de chir., 10. X. **1897**.

BLANCHARD, R., Spirilles, Spirochètes et autres microorganismes à corps spiralé. Sem. méd., T. 26, p. 1, **1906** und Arch. f. Protistenk., Bd. 10, 129.

BLÜHDORN, K., Zur Frage der Spezifität der Plaut-Vincentschen Angina-erreger. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 25.

BONHOFF, Die Spirochaeta vaccinae. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 36.

BORREL, Infection vermineuse et Spirochètes chez les souris cancreuses. Compt. rend. soc. Biol., T. 58, **1905**.

[1] BOSANQUET, W. C., Brief notes on the structure and development of Spir. anodontae Keysselitz. Quart. journ. of microscop. sci., Vol. 56, Nr. 2, **1911**.

[2] — A note on the spirochaete present in ulcerative granuloma of the pudenda of Australian natives. Parasitol., Vol. 2, Nr. 4, **1909**.

[1] BRAULT, J., Ulcère phagédénique des pays chauds. Ann. de derm. et de syph., **1897**, Nr. 2.

— Sur le phagédénisme chez les Arabes et les Kabyles. Janus, **1898**.

[3] — Note sur l'ulcère phagédénique des pays chauds. Presse médicale, **1905**.

[4] — Note sur l'ulcère phagédénique dit des pays chauds, en Algérie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1907**, Nr. 19.

[5] — Note sur le noma chez les indigènes algériens adultes, ses rapports avec le phagédénisme dit des pays chauds. Bull. de la soc. frç. de derm. et syph., **1908**, p. 2.

BREINL, A., & KINGHORN, A., A preliminary note on a new spirochaeta found in a mouse. Lancet, **1906**, Vol. 2, Nr. 4332.

[1] BRUCE, W. J., Angina Vincenti. Lancet, **1907**, Nr. 4389.

[2] — Zambesi ulcer. Journ. of trop. med. and hyg., **1911**, H. 1.

[1] BUDAY, K., Pathogenese der gangränösen Mund- und Rachenentzündungen. Zieglers Beitr. z. path. Anatomie, Bd. 38, H. 2, **1905**.

[2] — Histologische Untersuchungen über die Entstehungsweise der Lungengangrän. Beitr. z. pathol. Anatomie und z. allgem. Pathologie, Bd. 48, H. 1, **1910**.

CALKINS, Journ. of inf. dis., Vol. 4, 171, **1905**.

CALKINS, H. N., A spirochaeta in mouse cancer, Spir. microgyrata (Loewenthal) var. Gaylordi. VIII. Ann. rep. of the work of cancer laborat. New York State-Department of health, Buffalo N. Y., **1908** und Journ. inf. dis., **1907**.

CANTACUZÈNE, Sur un spirochète thermophile des eaux de Dax. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 68, p. 75, **1910**.

CARINI, A., Sind die Vaccineerreger Spirochäten? Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 39, **1905**.

CASAGRANDI-ROSSI, C., Sulla pretesa esistenza dello Spirochaete vaccinae. Boll. soc. tra. cult. delle scien. med. et nat., **1906**, Nr. 5.

[1] CASTELLANI, A., Note on a peculiar form of haemoptisis with presence of numerous spirochaetae in the expectoration. Lancet, **1906**, Nr. 4316.

[2] CASTELLANI, A., & CHALMERS, J., Manual of Tropical Medicine. London **1910**. Baillière, Tindall and Cox.

CERTES, Trypanosoma balbianii. Bull. soc. zool. franç., T. 7, 347, 1882 und T. 16, 95, **1891**.

CHAMBERLAIN, W. P., The occurrence in the Philippines of associated spirochaetae and fusiform bacilli etc. Phil. Journ. of Sc., **1911**, December.

[1] Cleland, J. B., Note on spirochaetes in castration tumours of pigs. Parasitology, Vol. 1, Nr. 3, **1908.**

[2] Cleland, J. B., & Hickinbotham, J. R., On the etiology of ulcerative granuloma of the pudenda with clinical description and notes on treatment. Journ. of trop. med. and hyg., **1909**, Nr. 10.

Commandon, J., La symbiose fusospirillaire. Arch. de parasitol., T. 13, Nr. 3, **1909.**

Courmont, J., & Lesieur, Ch., Entérite cholériforme à spirilles et à bacilles verts. Lyon médic., **1911**, Nr. 19.

[1] le Dantec, Origine microbienne de l'ulcère phagédénique des pays chauds. Arch. de méd. nav., Bd. 43, **1885.**

[2] — Phagédénisme des pays chauds. Arch. de méd. nav., **1899**, Nr. 2.

[3] — Dysenterie spirillaire. Compt. rend. soc. Biol., **1903.**

Deetjen, H., Spirochäten bei den Krebsgeschwülsten der Mäuse. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 22.

[1] Dobell, C. C., On Cristispira veneris nov. spec. and the affinities and classification of spirochaets. Quart. journ. of microscop. sci., Vol. 56, Nr. 3, **1911.**

[2] — Spolia zeylanica. Vol. 7, Part. 26. Dez. **1910.**

[1] Dodd, A disease of the pig, due to a spirochaeta. Journ. of comparat. pathol. and therapeut., Vol. 19, **1906.**

[2] — A preliminary note on the identity of the Spirochaete found in the horse, ox and sheep. Journ. comp. path. and ther., Vol. 19, **1906.**

Doflein, F., Lehrbuch der Protozoenkunde, Jena, G. Fischer, **1911.**

Donovan, Ind. med. gaz., Nov. **1905**, p. 414.

Dutton, Todd & Tobey, Concerning certain parasitic Protozoa observed in Africa. Ann. of trop. med. and parasitol., Vol. 1, Nr. 3, **1907** und Journ. of med. res., Vol. 15, Nr. 3, **1906.**

Ehrenberg, G., Die Infusionstierchen. Leipzig **1838**, p. 83.

[1] Eichmeyer, W., Ueber Angina ulcero-membranosa Plauti und Stomatitis ulcerosa. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 12, H. 1, **1905.**

[2] — Ueber Angina ulcero-membranosa Plauti und Stomatitis ulcerosa. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse etc., Bd. 10, **1904/05.**

Eisen, P., Zur Kenntnis der Natur der Stomatitis und Angina ulcero-membranacea. Diss. Heidelberg, **1905.**

[1] Ellermann, Einige Fälle von bakterieller Nekrose beim Menschen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, H. 4, **1905.**

[2] — Om Vincents Angina. Hospit. Tidende, **1906**, p. 186.

Escherich, Münch. ärztl. Intell.-Blatt, **1884**, Nr. 51.

Feldmann, Beiträge zu den durch Bacillus fusiformis und Spirillum dentium hervorgerufenen Infektionen. Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 23.

Flu, P. C., Granuloma venereum. 9. Beih. z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 15, **1911.**

Fraley, Vincents Angina. Journ. of Amer. assoc., 7. Mai **1910.**

[1] Gaylord, H. R., Spirochaete in primary and transplanted carcinome of the breast in mice. VIII. annual rep. of the cancer labor. New York State department of health, Buffalo N. Y., **1908.** Journ. of inf. dis., **1907.**

[2] — Die Beziehung von Spirochäten zum Krebs der Mäuse. Berl. klin. Wochenschrift, **1908**, Nr. 52.

[1] Gerber, P., Ueber Spirochäten in den oberen Luft- und Verdauungswegen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 56, H. 5—6, **1910.**

[2] — Weitere Mitteilungen über die Spirochäten der Mundrachenhöhle und ihr Verhalten zu Ehrlich-Hata 606 (Salvarsan). Deutsche med. Wochenschrift, **1910**, Nr. 51.

[3] — Wirkung von Salvarsan auf Syphilis der oberen Luftwege, Sklerom, Plaut-Vincentsche Angina und Skorbut. Arch. f. Laryng., Bd. 24, H. 3, **1911.**

[4] — Die nicht spezifisch ulzerösen Erkrankungen der Mundrachenhöhle und Salvarsan. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 9.

Gilruth, J. A., Spirochaetae in lesions affecting the pig. Proc. roy. soc. Victoria, **1910**, p. 105.

Glass, J., Ueber Spirochaeta pallida. Inaug.-Diss. Leipzig, Bruno Georgi, **1906.**

[1] Goadby, K. W., The mycology of the mouth. Longmans, Green & Co., London **1903.**

[2] — The spirilla of the mouth. Lancet, **1906**, Nr. 4341.

[1] Gonder, R., Studien über die Spirochäte aus dem Blute von Vesperugo Kuhlii. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 27, H. 2, **1907.**

[2] — Spirochäten aus dem Darmtraktus von Pinna. Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, H. 4, **1908.**

GRENET, M. H., Stomatitis ulcerosa. Gaz. d. hôp., **1909**, Nr. 37.
GÜNTHER, Einführung in das Studium der Bakteriol. Leipzig, G. Thieme, **1898**.
HAHN, G., Ueber Angina Vincenti. Inaug.-Diss. Berlin, **1905**.
HARWOOD-JARRED, W. H., & PANTON, P. N., Cases of stomatitis and tonsillitis in which Vincent's spirochaeta and bacillus were present. Lancet, 17. Febr. **1906**.
HELD, J., Vincents bacillus or spirillum, the causal agent of chronic suppurative otitis media. The Postgraduate, **1906**.
HESS, K., Ueber die Plaut-Vincentische Angina. Inaug.-Diss., **1906**.
HEUCK, W., & JAFFÉ, J., Weitere Mitteilungen über das Ehrlichsche Salvarsan. Münch. med. Wochenschr., **1911**, S. 251.
HÖLLING, Spirillum giganteum und Spirochaete balbianii. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, H. 7, **1907**.
[1] HOFFMANN, E., Ueber das Vorkommen von Spirochäten bei ulzerierten Carcinomen. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 28.
[2] — Spirochäten bei Carcinom. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 24.
HOFFMANN, E., & v. PROWAZEK, Balanitis und Mundspirochäten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, H. 8, **1906**.
HOWARD, R., Diseases encountered on the shores of Lake Nyassa. Journ. of trop. M. and Hyg., **1910**, Nr. 13.
JACQUET, Angina dentalen Ursprungs. Ref. Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
JAFFÉ, J., Spirochaete culicis nov. spec. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 9, 100, **1907**.
v. JAKSCH, Spirillen und fusiforme Bazillen. Wissenschaftl. Ges. deutscher Aerzte in Böhmen, 11. Febr. **1908**.
JAMES, S. P., Scientif. Mem. of the Gov. of India, Calcutta, **1905**, Nr. 13.
MC INTOSCH, J., On the absence of spirochaetes in mouse tumours. Centralbl. f. Bakt., Abt. 1, Orig., Bd. 54, H., 3, **1910**.
JOURDEUIL, Arch. de méd. nav., **1898**, S. 135 u. 137.
KEYSSELITZ, G., Beschreibung von Spir. anodontae nov. spec. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 23, **1906**.
KEYSSELITZ, G., & MAYER, M., Ueber das Ulcus tropicum. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1909**, Nr. 5.
KIOLEMENOGLOU & v. CUBE, Spirochaete pallida Schaudinn und Syphilis. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 27.
KRAUS, F., Wesen und klinische Bedeutung der Serodiagnostik. Zeitschr. f. ärztl. Fortb., **1910**, Nr. 9 u. 10.
KRIENITZ, W., Ueber das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 22.
KOWALSKI, H., Zur Note der Herren A. Lustig und N. de Giaxa: „Ueber das Vorkommen von feinen Spirillen in den Ausleerungen von Cholerakranken". Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, H. 8/9, **1894**.
KÜLZ, L., Salvarsantherapie in den Tropen. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., **1911**, Nr. 16.
KÜSTER, Demonstration von Spirochäten bei Gangraena pulmonum. 79. Vers. Dtsch. Naturf. u. Aerzte, Dresden **1907**. Ref. Hyg. Centralbl., **1908**, Nr. 17.
LACAVA, F., Ulcus tropicum. Malaria e Malattie d. Paesi caldi, **1911**, H. 1.
LAVERAN, A., Sur la spirillose des bovidés. Compt. rend. de l'acad., **1903**, Nr. 136.
LAVERAN, A., & VALLÉE, Sur un cas de transmission par des ixodes de la spirillose et de la piroplasmose bovine. Compt. rend. soc. Biol., **1905**, Nr. 60.
LAVERAN, A., & PETTIT, A., Contribution à l'étude de Spirillum pitheci. (Thir. et W. Duf.). Bull. de la Soc. de Path. exot., T. 3, **1910**.
LEBOEUF, A., Ulcère phagédénique au Congo français. Bull. de la Soc. de Path. exot., **1908**.
MC LENNAN, A Memorandum on the observation of spirochaeta in yaws and granuloma pudendi. Brit. med. journ., **1906**, p. 995.
LENZ, Ueber das brandige Geschwür der unteren Extremitäten bei ostafrikanischen Eingeborenen. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 39.
LEWKOWICZ, Ueber die Reinkulturen der fusiformen Bazillen. Ref. Bull. de l'Inst. Pasteur, T. 1, p. 825, **1903**.
LINGARD, A., Some forms of spirochaetosis met with in animals in India. Journ of trop. vet. Science, Vol. 2, Nr. 3, **1907**.
[1] LÖWENTHAL, W., Zur Kenntnis der Mundspirochäte. Med. Klinik, **1906**, Nr. 11.
[2] — Beitrag zur Kenntnis der Spirochäten. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 10.
LOGAN, O. T., Peculiar phagedenic ulceration of the toes etc. Chin. med. Journ., **1911**, p. 224 (Ref. Menses Arch., **1912**, p. 236).

Lucet, Sur la présence de spirochètes dans un cas de gastroentérite hémorrhagique chez le chien. Compt. rend. de séance de l'acad., 18. VII. **1910**.
Lustig, A., & de Giaxa, N., Ueber die 4 Cholerafälle in Triest. Wien. med. Wochenschr., **1886**, Nr. 10, 11, 12 und Centralbl. f. Bakt., Bd. 15, Nr. 19/20.
Maitland, Etiologie of granuloma pudendi. Brit. med. journ., **1908**, Vol. 1, p. 1463.
Martin, Sur un cas de spirillose du cheval observée en Guinée franç. Compt. rend. soc. Biol., **1905**, p. 60.
Martoglio & Carpano, zit. bei Castellani & Chalmers, Manual of tropical medicine, **1910**, p. 309.
Mathis, C., & Leger, M., Spirochète du lapin. Compt. rend. soc. Biol., T. 70, **1911**.
Matzenauer, Ueber Noma und Nosokomialgangrän. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 60, **1902**.
Mayer, M., & Schreyer, O., Zur Klinik und Aetiologie der Angina ulcerosa membranacea (Plaut-Vincent). Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 16.
Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete. Berlin, E. S. Mittler & Sohn, **1910**.
de Meijier, F., Ulcus phagedaenicum, Bacillus fusiformis (Vincent) en spirochäten. Geneesk. Tijdschr. v. Ned. Ind., Bd. 48, **1908**.
Meyer, A., Angina ulcero-membranosa sive necrotica und ihre Erreger (Plaut-Vincentsche Angina). Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. Chirurgie, Nr. 137/138. Leipzig **1908**.
Mezinescu, Sur un spirillose du rat. Compt. rend. soc. Biol., **1909**.
[1]Miller, Mikroorganismen der Mundhöhle, **1884** u. **1892**.
[2]— Ueber eine scheinbare pathogene Wirkung der Spirochaeta dentium. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 9.
Morian, Stomatitis ulcerosa und Angina Vincenti. Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 33.
Moritz, Spirochätenbefund bei schwerer Anämie und carcinomatöser Lymphangitis. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 84, H. 5 u. 6, **1905**.
[1]Mühlens, P., & Hartmann, M., Zur Kenntnis des Vaccineerregers. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 41, H. 1—4, **1906**.
[2]Mühlens, P., Ueber Züchtung von Zahnspirochäten und fusiformen Bazillen auf künstlichen, festen Nährböden. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 20.
[3]Mühlens, P., & Hartmann, M., Ueber Bacillus fusiformis und Spirochaeta dentium. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 55, H. 1, **1906**.
[4]Mühlens, P., Vergleichende Spirochätenstudien. Ebenda, Bd. 57, **1907**.
[5]— Ueber Züchtung von anaëroben Mikroorganismen der Mundhöhle (u. a. Spirillum sputigenum). Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 48, H. 4, **1908**.
[6]— Bösartige Unterschenkelgeschwüre nach Korallenrißwunden. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**, Nr. 5, p. 167.
[7]— Demonstration über Züchtungsversuche von Spirochäten und fusiformen Bazillen aus Ulcus tropicum. 4. Tropenmed. Kongreß Dresden, Sept. **1911**. 1. Beiheft z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1912**.
Mulzer, P., Vorkommen von Spirochäten bei Syphilis und anderen Krankheitsprodukten. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 36.
Murray, Vincent's spirillum and Bacillus fusiformis in pseudomembranous anginas. Journ. of the Amer. med. ass., Vol. 53, Nr. 5, **1909**.
Nägler, K., Eine neue Spirochäte aus dem Flußwasser. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 50, H. 4, **1909**.
Nash, J. T. C., A case of Vincent's angina. Brit. med. journ., **1909**, Vol. 1, p. 87.
Mc. Neal, A spirochaete found in the blood of a wild rat. Proc. Soc. of exp. biol. a. med., Vol. 4, **1907**.
Neumann, R. O., Ueber Spirochäten und 2 andere bei Meeresfischen noch unbekannte Blutparasiten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 64, H. 1, **1909**.
Niclot & Marotte, L'angine et la stomatite à bacilles fusiformes de Vincent et à spirilles. Rev. des méd., **1901**, Nr. 4 und La méd. mod., 5. VI. **1901**.
[1]Nicolle, C., & Comte, C., Sur une nouvelle spirillose. Compt. rend. soc. Biol., T. 59, **1905**.
[2]— — Sur une spirillose d'un Chéiroptère (Vespertilio Kuhli). Ann. inst. Past., **1906**.

NICOLLE & DUCLOUX, Spirillose des oies en Tunisie. Compt. rend. soc. Biol., **1903**.

NUTTALL, G. H. F., On haematozoa occuring in wild animals in Africa. Parasitology, Vol. 3, Nr. 1, **1910**.

PATTON, W. S., Note on the presence of spirilla in a tropical ulcer. Indian med. gaz., Vol. 40, **1905**.

PAUL, Zur Pathogenität der fusiformen Bazillen und der Mundspirochäten. Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilk., **1910**, H. 1, S. 3.

PETERS, W. H., Hand infection apparently due to Bac. fusiformis. Journ. of inf. dis., Vol. 8, Nr. 4, p. 455, **1911**.

PHALEN, J. M., & KILBOURNE, E. D., Rep. of the U. S. Army Board etc., 30. VI. **1909**.

PICK, W., Ueber einen Spirochätenbefund bei einer frambösiformen (tuberkulösen?) Hauterkrankung. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 85, S. 3, **1907**.

[1] PLAUT, H. C., Studium zur bakteriellen Diagnostik der Diphtherie und der Anginen. Deutsche med. Wochenschr., **1894**, Nr. 49.

[2] — Ulceröse Angina. Gaz. d. hôpit., **1905**, Nr. 18 und 27.

[3] — Antwort auf vorstehende Bemerkungen. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 28.

[4] — Ueber Angina ulcerosa-membranacea. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 7; Biol. Abt. ärztl. Verein Hamburg, 4. XII. **1906**.

[5] — Demonstration von Mundspirochäten und Geißeln im Dunkelfeld. Biol. Abt. d. ärztl. Vereins Hamburg, 24. I. **1911**. Ref. Münch. med. Wochenschrift, **1911**, Nr. 14.

PLEHN, A., Die tropischen Hautkrankheiten. Menses Handbuch der Tropenkrankheiten. Leipzig, J. A. Barth, **1905**.

POLLAND, Spirochätenbefunde bei Nosokomialgangrän in Unterschenkelgeschwüren. Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 47.

PROESCHER & WHITE, C., Ueber das Vorkommen von Spirochäten bei pseudoleukämischer Lymphdrüsenhyperplasie. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 38.

PROESCHER, Spirochaeta lymphatica. New York med. journ., **1909**, 24. April.

[1] v. PROWAZEK, S., Vergleichende Spirochätauntersuchungen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, H. 1, **1907**.

[2] — Parasitische Protozoen aus Japan. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1910**, Nr. 10.

[3] — Notiz zur Aetiologie der Psoriasis vulgaris. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 62, H. 1/2, **1912**.

[1] REICHE, F., Plaut-Vincentsche Angina. Münch. med. Wochenschr., Nr. 33.

[2] — Laryngitis membrano-ulcerosa fusibacillaris. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 17.

REPACI, G., Isolement et culture d'un spirochète de la bouche. Compt. rend. soc. Biol., T. 70, 784, **1911**.

RODENWALDT, E., Salvarsan bei Ulcus tropicum. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1912**, H. 1.

RONA, Zur Aetiologie und Pathologie der Angina der Stomacace etc. und der Lungengangrän. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 74, **1905**.

ROSANOW, Spirochäten und Choleravibrionen im Lichte der medizinischen Meteorologie. Russk. Wratsch, **1909**, Nr. 10.

ROTHWELL, J. H., Bronchial Vincents Angina. Journ. Am. med. Ass., **1910**, p. 54.

RUMPEL, TH., Bisherige Erfahrungen mit dem Ehrlichschen Präparat 606. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 49.

SCHEIN, H., Spirillose des bovidés dans le Sud-Annam. Bull. de la soc. de pathol. exot., T. 3, p. 73, **1910**.

SCHERBER, G., Ueber Spirochätenerkrankungen. Derm. Zeitschr., **1907**, H. 2.

SCHOLTZ, Gangrän der Bindehaut. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Jahrg. 48, Neue Folge, Bd. 9, 62, **1910**.

SEITZ, J., Bacillus hastilis. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 30, **1899**.

SERGENT, ED. & ET., Sur un autre flagellé et sur des spirochaetes de l'intestin des larves de moustiques. Compt. rend. soc. Biol., T. 60, **1906**.

SHATTUCK, C. S., Note on chronic ulcers occuring in the Philippines. Phil. Journ. of Sc., **1907**, p. 551.

SHMAMINE, T., Eine einfache Schnellfärbungsmethode von Spirochäten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 61, H. 4/5, **1911**.

SIEBERT, W., Zur Aetiologie des venerischen Granuloms. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**, H. 12.

Simmonds, Ueber das Vorkommen von Spirochäten in zerfallenen Carcinomen. Verhandl. d. Deutsch. path. Gesellsch., 12. Tagung 1908. Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anatomie, Erg.-Heft z. Bd. 19, S. 112.

Smith, Th., Grobe und feine Spirillen im Darm eines Schweines. Centralbl. f. Bakt., Bd. 16, H. 8/9, **1894**.

Sobernheim, W., Kurze serologische Mitteilung zur Angina-Vincenti-Frage. Arch. f. Laryngol. u. Rhinol., Bd. 21, H. 3, **1909**.

Stordy, A case of spirillosis in the horse. Journ. of comp. path. and ther., Vol. 19, p. 3, **1906**.

Strümpell, Angina necrotica. Lehrb. d. spez. Pathol. u. Ther. inn. Krankh., **1883**.

Süpfle, Spirochätenbefunde in Vaccinelymphe. Münch. med. Wochenschr., **1905**.

[1] Theiler, A., Spirillosis of cattle. Journ. of comp. path. and ther., **1903** u. **1904**.

[2] — Transmission and inoculability of spirillum Theileri (Laveran). Proc. roy. soc., London **1905**.

[3] — Transmission des spirilles et des piroplasmes par différentes espèces de tiques. Bull. de la soc. de path. exot., T. 2, 293, **1909**.

[1] Thiroux, A., & Dufongeré, W., Sur un nouveau spirille du Cercopithecus patas. Compt. rend. acad. des sciences, T. 150, Nr. 2, **1910**.

[2] — — Persistance de l'infection des méninges chez un singe guéri sans médication d'une infection sanguine à spirilles naturelle. Bull. de la soc. de pathol. exot., T. 3, p. 23, **1910**.

Töpfer, zit. bei Mühlens-Hartmann, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 55, 108, **1906**.

Tyzzer, Proc. soc. exp. biol. a. med., Vol. 4, 85, **1907**.

[1] Tunnicliff, R., The identity of fusiform bacilli and spirilla. Journ. of inf. diseases, Vol. 3, Nr. 1, **1906**.

[2] — Further studies on fusiform bacilli and spirilla. Journ. of inf. diseases, **1911** p. 316.

Uffenheimer, Beiträge zur Klinik und Bakteriologie der Angina ulcerosa. Münch. med. Wochenschr., **1904**, S. 1198.

Verneuil & Clado, Compt. rend. des séances de l'acad. des sciences, T. 108, p. 272, **1889**.

Verson, S., Angina di Vincent-Plaut e sifilide. Arch. ital. di Otologia, Vol. 11, Fasc. 3, **1910**.

[1] Veszprémi, Kultur- und Tierversuche mit dem Bacillus fusiformis und den Spirillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 38, **1905**.

[2] — Züchtungs- und Tierversuche mit Bacillus fusiformis, Spir. gracilis und Cladothrix putridogenes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, H. 4—7, Bd. 45, H. 1, **1907**.

[1] Vincent, M. H., Note sur le microbe de la pourriture d'hôpital. Bull. de l'acad. de méd., 4. II. **1896** und Ann. de l'inst. Pasteur, T. 10, **1896**.

[2] — Recherches bactériologiques sur l'angine à bacilles fusiformes. Ann. inst. Pasteur, T. 13, H. 8, **1899**.

[3] — Angina mit fusiformen Bacillen. Gaz. d. hôpit., **1905**, Nr. 18.

[4] — Ueber die Entdeckung der durch den Bacillus fusiformis verursachten Angina. Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 28.

[5] — Symptomatologie et diagnostic de l'angine à spirilles et bacilles fusiformes (Angine de Vincent). Lancet, **1905**, Nr. 4263.

[1] Weaver, G. H., & Tunnicliff, R., Ulceromembranous angina (Vincentis angina) and Stomatitis. Journ. of the Amer. med. assoc., **1906**, Nr. 7.

[2] — — Noma (Gangrenons stomatitis; water cancer; scorbutic cancer; gangrena oris; gangrene of the mouth). Journ. of inf. dis., Vol. 4, Nr. 1, **1907**.

Wenyon, C. M., Spirochaetosis of mice due to spirochaeta muris n. sp. in the blood. Journ. of hyg., Vol. 6, Nr. 5, **1906**.

[1] Werner, H., Ueber Befunde von Darmspirochäten beim Menschen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 52, H. 2, **1909**.

[2] — Salvarsan bei Ulcus tropicum. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1911**, Nr. 16.

White, Spirochaetes in Hodgkins disease. Journ. of Amer. med. ass., **1907**, Nr. 9.

White & Pröscher, Spirochäten bei akuter lymphatischer Leukämie und bei chronischer benigner Lymphomatose (Hodgkinscher Krankheit). Journ. of Amer. med. assoc., **1907**, Nr. 13.

[2] — — Experimentelle lymphatische Spirillose bei Meerschweinchen. Journ. of Amer. med. ass., **1907**, Nr. 24.

Wingrave, Vincentsche Angina. Brit. med. journ., **1909**, Nr. 2507.

Wise, K. S., A note on the etiology of granuloma pudendi. Brit. med. journ., **1906**, p. 1274.

Wretowski, T., Ein Fall von Angina ulcerosa-membranosa Vincenti. Gazeta lekarska, **1908**, Nr. 20.

Yates, Mastoiditis due to the microorganisms of Vincent's angina. Journ. of Amer. med. ass., Vol. 53, Nr. 2, **1909**.

Zettnow, E., Färbung und Teilung bei Spirochäten. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 52, S. 485, **1906**.

Ziemann, H., Spirochätenbefund bei Ulcus tropicum. 2. Tagung d. D. tropenmed. Ges., 6. u. 7. IV. **1909**.

Erklärung der Tafeln.

Tafel I.

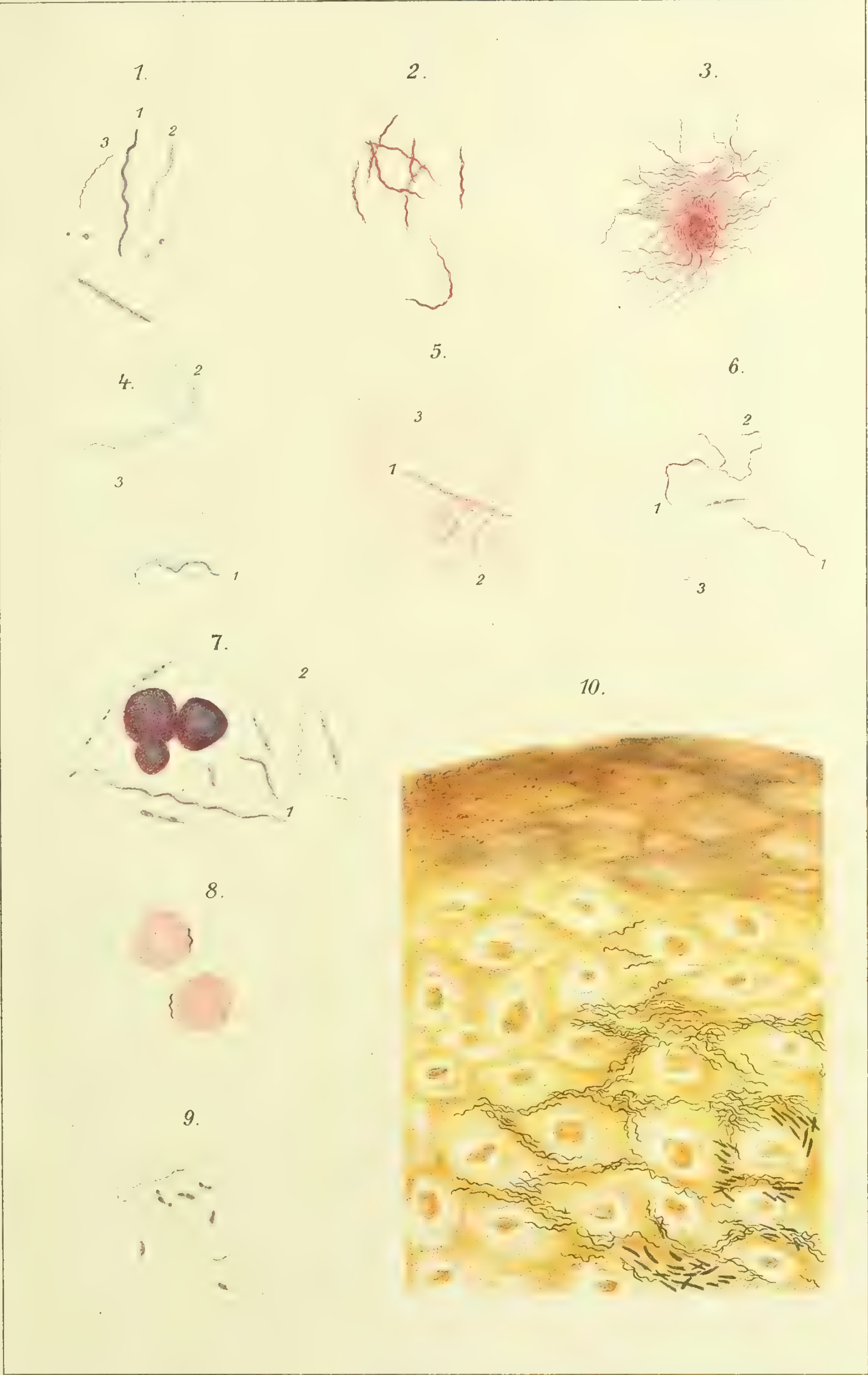
Fig. 1—9 sind bei gleicher Vergrößerung ca. 1350:1 wiedergegeben.

Fig. 1. Mundspirochäten aus normaler Mundhöhle (Zahnbelag); links Spir. dentium (3), in der Mitte Spir. buccalis (1), rechts Spir. media (2); unten beide Typen von fusiformen Bazillen. Giemsafärbung.
„ 2. Spir. dentium aus Reinkultur (Serumagar). Löffler-Beizefärbung.
„ 3. Spir. dentium aus Kultur (Serumbouillon). Giemsafärbung 3 Std.
„ 4. Spirochäten aus ulzeriertem Oesophaguskarzinom. Giemsafärbung 3 Stunden. 1) Buccalis-Typ, 2) Media-Typ, 3) Dentium-Typ.
„ 5. Spirochäten aus Colitis ulcerosa. Giemsafärbung 2 Stunden. 1, 2, 3 wie unter 4.
„ 6. Spirochäten aus Lungengangrän. Giemsafärbung 1 Stunde. Typen wie unter 4.
„ 7. Spirochäten und fusiforme Bazillen von PLAUT-VINCENTscher Angina. Giemsafärbung 3 Stunden.
„ 8. Spir. laverani aus Mäuseblut. Giemsafärbung.
„ 9. „Darmspirochäten" in Cholerastuhl. Giemsafärbung.
„ 10. Levaditischnitt von Ulcus tropicum nach KEYSSELITZ & MAYER: „Spir. schaudinni in den Saftlücken des Epithels zwischen den Epithelzellen; fusiforme Bakterien rücken nach."

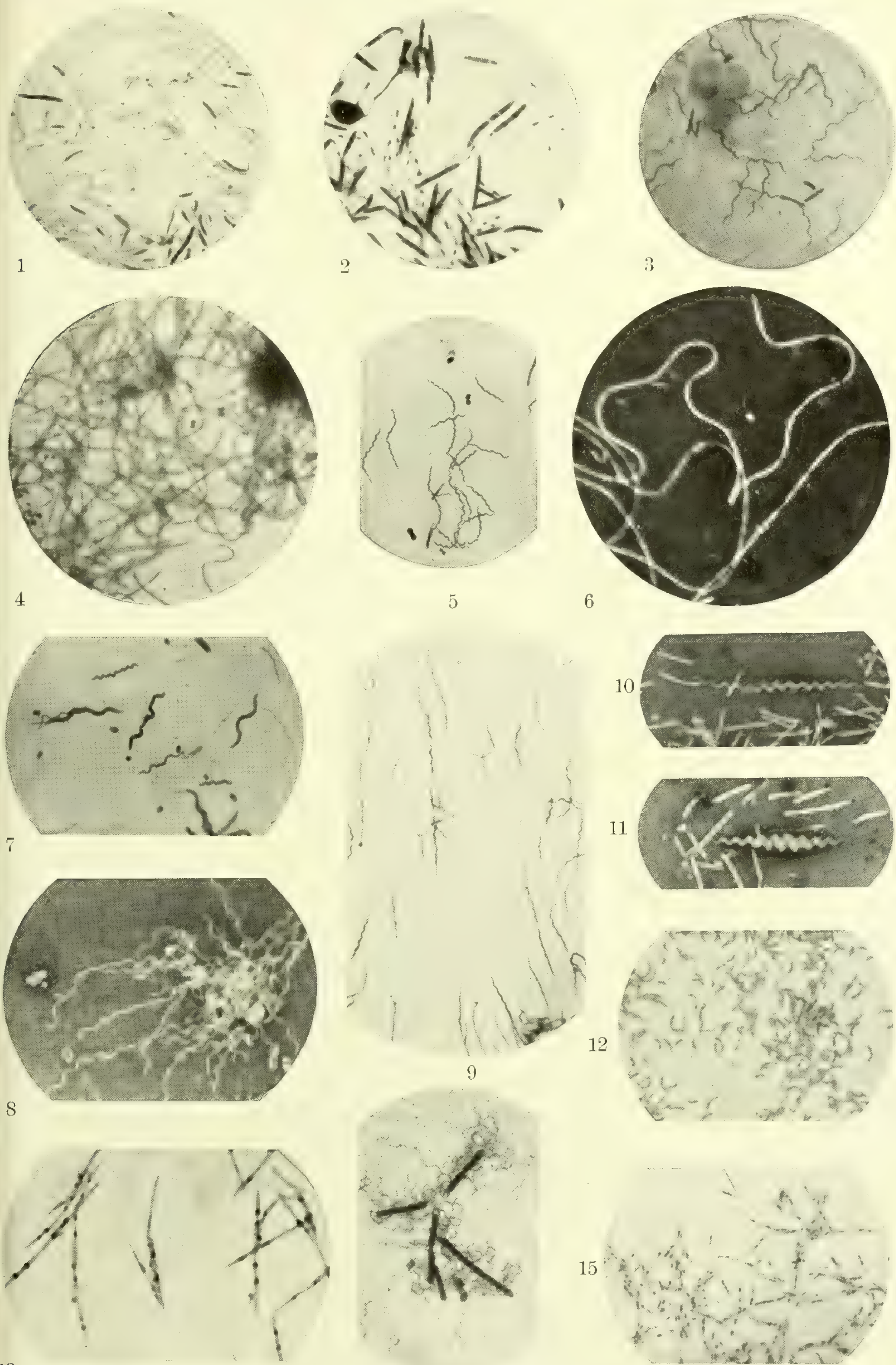
Tafel II.

Sämtliche Mikrophotogramme sind bei Vergr. 1000:1 aufgenommen. Fig. 3 ist von KLEIN, Fig. 9 und 13 sind von ZETTNOW, die anderen von MÜHLENS photographiert.

Fig. 1. Ulcus tropicum. Giemsafärbung. Spir. schaudinni und fusiforme Bazillen.
„ 2. Angina Vincenti: 2 Typen der fusiformen Bazillen. Giemsafärbung.
„ 3. Carcinoma ventriculi. Nach KLEIN, Mitteilungen aus den Hamburger Staatskrankenanstalten, 1908, H. 15.
„ 4. Fusiformiskultur, 4 Tage alt, aus Ulcus tropicum, Fadenbildung. Giemsafärbung.
„ 5. Spirochäten aus Mischkultur von Angina Vincenti, 6. Generation. Giemsafärbung.
„ 6. Fusiformiskultur, 6 Tage alt, aus Ulcus tropicum, Fadenbildung. Tuschefärbung.
„ 7. Mundspirochäten aus normaler Mundhöhle: verschiedene Typen. Löffler-Beizefärbung.
„ 8. Spir. Schaudinni von Ulcus tropicum aus Mischkultur. Tuschepräparat.
„ 9. Spir. dentium aus Agar-Reinkultur. Giemsafärbung.
„ 10. Langer Geißelzopf aus Fusiformis-Reinkultur (Ulcus tropicum), 22 Tage alt. Tuschepräparat.
„ 11. Dicker Geißelzopf aus Fusiformis-Reinkultur (Ulcus tropicum), 22 Tage alt. Tuschepräparat.
„ 12. Vibrio-Reinkultur (Spir. sputigenum?) aus Ulcus tropicum. Giemsafärbung.
„ 13. Fusiforme Bazillen aus Mundhöhle (Reinkultur). Karbol-Fuchsinfärbung.
„ 14. Fusiforme Bazillen aus Reinkultur (Ulcus tropicum). ZETTNOWS Geißelfärbung.
„ 15. Fusiforme Bazillen aus Reinkultur (Ulcus tropicum), 7 Tage alt. Giemsafärbung.



Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.



Mühlens phot.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

XVIII.

Serodiagnostik der Syphilis.

(Wassermannsche Reaktion.)

Von

A. von Wassermann und **C. Lange.**

Mit 1 Tafel.

I. Historisches.

Der erste Anstoß zu den Arbeiten, die zur Entdeckung der Serodiagnostik der Syphilis führten, ging von dem verstorbenen, um die medizinische Wissenschaft so hochverdienten Ministerialdirektor FRIEDRICH ALTHOFF aus. ALTHOFF ersuchte in einer Unterredung A. WASSERMANN, sich mit experimentellen Forschungen auf dem Gebiete der Syphilis zu befassen, um auch der deutschen Forschung ihren Anteil an der damals mit der ROUX-METSCHNIKOFFschen Entdeckung der Uebertragbarkeit dieser Krankheit auf anthropoide Affen eröffneten experimentellen Syphilisforschung zu sichern. A. WASSERMANN beschäftigte sich zu jener Zeit mit Fragen des diagnostischen Nachweises spezifischer Stoffe mittels eines im Jahre 1901 von BORDET & GENGOU angegebenen Verfahrens, das seitdem unter dem Namen Komplementbindungsmethode überall bekannt und praktisch verwendet wurde, bis dahin aber ein ärztlich unbeachtetes Laboratoriumsexperiment war. A. WASSERMANN hatte mit seinem Assistenten C. BRUCK mittels dieser Komplementbindungsmethode die spezifischen Stoffe im Meningokokkenserum sowie das im tuberkulösen Organismus unter dem Einfluß des Tuberkulins auftretende Antituberkulin nachzuweisen vermocht. Er hielt es daher nicht für ausgeschlossen, durch Anwendung dieser Methodik auf Syphilis eventuell auch spezifische Stoffe in den Körperflüssigkeiten syphilitisch infizierter Individuen auffinden zu können. Freilich mußten hierzu erst alle nötigen Vorfragen gelöst werden *). Insbesondere, ob überhaupt bei der Syphilis sich derartige spezifische Stoffe im Organismus befinden, weiterhin, wie lange sie

---

*) Es scheint nicht unangebracht dies zu erwähnen, da manche Autoren, welchen die Komplementbindungsmethode überhaupt erst durch die Arbeiten A. WASSERMANNS und seiner Mitarbeiter bekannt wurde, und welche diese dann in Nachahmung der für die Lues ausgearbeiteten Methodik auf andere Krankheiten übertrugen, es so darzustellen belieben, als ob diejenigen Autoren, welche die Serodiagnostik der Syphilis fanden, ebenfalls nichts weiter getan hätten, als einfach die BORDET-GENGOUsche Versuchsanordnung auf Syphilis anzuwenden. Daß dem nicht so ist, geht schon daraus hervor, daß die BORDET-GENGOUsche Komplementbindung viele Jahre hindurch zur Verfügung dieser Autoren stand, sie aber nicht auf die Idee kamen, sie in dieser Art und Weise zu benützen,

dortselbst kreisen, endlich ob sie in nennenswerter, d. h. praktisch nachweisbarer Quantität vorhanden sind.

Um diese Vorfragen, die nur im Experimente studiert werden konnten, zu lösen, wandte sich A. Wassermann an den gerade in Berlin anwesenden und von seiner ersten Expedition zurückgekommenen A. Neisser, welcher damals in Deutschland über die größten Erfahrungen betreffs Uebertragung der Syphilis auf Tiere, speziell Affen, verfügte. A. Wassermann schlug den Versuchsplan in der Art vor, daß zunächst das Blut von Affen vor Vorbehandlung mit luetischem Material mittels der Komplementbindung geprüft werden sollte, alsdann sollten diese Affen mit luetischem Material behandelt und nachgesehen werden, ob spezifische Stoffe auftreten, weiter sollten vergleichsweise normale Affen und solche, die einfach syphilitisch infiziert, d. h. nicht längere Zeit mit syphilitischem Material vorbehandelt wurden, im Komplementbindungsverfahren geprüft werden. Als Antigen für dieses Komplementbindungsverfahren proponierte A. Wassermann auf Grund seiner Vorversuche mit C. Bruck an Tuberkulin und Meningokokken einen wässerigen Extrakt aus sicher syphilitischem Material, also syphilitischer Leber, Primäraffekten, Placenten usw., zur Kontrolle wässerigen Extrakt aus normalen Organen. In dieser Weise wurden alsdann die Versuche angestellt, und sie ergaben mit Sicherheit die prinzipiellen Tatsachen, welche in Nr. 19 der Deutschen Medizinischen Wochenschrift vom 10. Mai 1906 veröffentlicht wurden, nämlich, daß nur in dem Serum von Affen, welche mit syphilitischem Material vorbehandelt bzw. infiziert waren, Stoffe auftraten, die immer nur wieder mit dem wässerigen Extrakt aus syphilitischem Material, nicht dagegen mit dem wässerigen Extrakt aus normalen Organen die Komplementbindung ergaben. Zugleich konnte in dieser ersten kurzen Mitteilung bereits das Auftreten dieser Reaktion im Serum syphilitisch infizierter Menschen mitgeteilt werden. Damit war zum ersten Mal für die Syphilis der Nachweis spezifischer Stoffe geliefert.

Einige Zeit später konnte A. Wassermann in Gemeinschaft mit F. Plaut alsdann nachweisen, daß in fast 90 Proz. der Fälle von Paralyse nicht nur allein das Serum, sondern auch die Lumbalflüssigkeit die inzwischen als „Wassermannsche Reaktion" bekannt gewordene Reaktion gibt. Die Autoren konnten damals auch bereits einen

bis A. Wassermann und seine Mitarbeiter A. Neisser und C. Bruck ihre Arbeiten publiziert hatten. Daß es in der Tat nicht die Bordet-Gengousche Methodik ist, welche die Hauptsache bei der sogenannten Wassermannschen Reaktion bildet, sondern daß dies vielmehr die durch A. Wassermann und seine Mitarbeiter in mühevollen Untersuchungen erhobene, bis dahin ganz unbekannte Tatsache war, wonach bei Lues spezifische Stoffe innerhalb eines so langen Zeitraumes in den Körpersäften kreisen, wie wir das von keiner anderen Krankheit kennen, geht schon daraus hervor, daß man auch durch andere Versuchsanordnungen als die Bordet-Gengousche Komplementbindungsmethode zu einer Serodiagnostik der Syphilis gelangen kann, wenn auch nicht so häufig und in praktisch so sinnfälliger Weise. Es bedeutet die Komplementbindung also nur den praktisch besten Indikator für die von A. Wassermann, A. Neisser und C. Bruck entdeckten spezifischen Stoffe des Luetikers. Im Prinzip kann man sich dazu auch anderer physikalisch-chemischer Methoden, der Präzipitation, der Verminderung der Oberflächenspannung u. a. m. bedienen. Empfindlicher und weniger Täuschungen aussetzend ist die Komplementbindungsreaktion, wie sie zuerst zu diesem Zwecke von A. Wassermann, A. Neisser und C. Bruck angewendet wurde, weshalb sie sich auch bis auf den heutigen Tag als überlegen in der Praxis behauptet hat.

Fall beobachten, in dem das Verhalten sogar umgekehrt war, daß nur die Lumbalflüssigkeit, nicht aber das Serum die Reaktion ergab, so daß sie schon damals auf die lokale Bildungsmöglichkeit der spezifischen Stoffe hinwiesen und die Bedeutung der vergleichenden Untersuchung des Lumbalsekrets und Serums für die Diagnose auf luetische Prozesse des Zentralnervensystems hervorheben konnten. Mit dieser Arbeit war zugleich in einwandfreier Weise die damals noch strittige Frage über den Zusammenhang der Paralyse mit Syphilis endgültig in bejahendem Sinne entschieden. Das Vorkommen von spezifischen Stoffen im Serum der Luetiker wurde dann kurze Zeit später von Détré als erstem bestätigt.

Wie schon aus dieser historischen Darlegung hervorgeht, ging A. Wassermann bei diesem Ideengang und bei der Versuchsanordnung, die zur Entdeckung der Serodiagnostik der Syphilis führte, ganz von den Lehren Ehrlichs über die spezifische Avidität zwischen Antigen und Ambozeptor aus. Demgemäß deutete er die im Serum der Syphilitiker auftretenden Stoffe in Analogie zu denjenigen, wie er sie in Gemeinschaft mit Bruck bei Tuberkulose gegenüber Tuberkulin, bei Genickstarre gegenüber Meningokokken gefunden hatte, als echte Ambozeptoren oder, wie diese Substanzen damals allgemein noch genannt wurden, als „Antikörper". Während nun die klinische Bedeutung und Brauchbarkeit der Serodiagnose der Syphilis sich sehr rasch Bahn brach (so daß Wassermann bereits auf dem Kongreß für innere Medizin zu Wien 1908 die Methode als reif für die Praxis erklärte), wobei ganz besonders neben den primären Autoren J. Citron zu nennen ist, der zum ersten Male an dem großen Material der Krausschen Klinik in Berlin die überraschende Häufigkeit des Eintritts der Reaktion bei Syphilitikern sowie besonders den Einfluß der Behandlung auf die Reaktion nachwies, besteht über die theoretische Frage des Wesens der Reaktion bis auf den heutigen Tag noch keine Einigkeit.

Die Ursache hierfür liegt in folgendem: Wie soeben erwähnt, hatten die ersten Autoren positive Reaktion nur beim Zusatz des Serums syphilitischer Individuen zu wässerigem Extrakt aus syphilitischen Organen, nicht aber zu wässerigem Extrakt aus normalen Organen erhalten. Diesen letzteren Befund erhoben aber etwa ein Jahr nach der ersten Publikation Marie und Levaditi sowie Weygandt, indem sie zeigen konnten, daß das Serum von Syphilitikern (aber nur von Syphilitikern) die Komplementbindungsreaktion auch mit Extrakt aus sicher nicht syphilitischen Organen, Leber, Tumoren etc. gab. Diese zuerst ganz rätselhafte, bald vielfach bestätigte Angabe wurde dem Verständnis näher gebracht durch Versuche, die unter der Leitung und auf Anregung von A. Wassermann in dessen Laboratorium 1907 von den bei ihm arbeitenden Porges und G. Meier ausgeführt wurden, und die zeigten, daß das in einem wirksamen wässerigen Extrakt enthaltene spezifische Antigen alkohollöslich, also lipoider Natur ist. Es zeigte sich dabei sofort weiter, daß man mit Alkohol aus jeder, also auch normalen Leber, lipoide Stoffe extrahieren könne, mit welchen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Sera von Syphilitikern die Wassermannsche Reaktion ergaben. Damit war zum ersten Male die diagnostische Rolle der Lipoide erwiesen und die diagnostische Syphilis-

reaktion unterschied sich dadurch von allen anderen bis dahin biologisch-bakteriologisch bekannt gewordenen Seroreaktionen. Die Tatsache, daß man mit alkohollöslichen, fettähnlichen Substanzen sowie mit alkoholischen Extrakten aus normalen Organen mit luetischen Seris Komplementbindung erhalten kann, wurde dann fast unmittelbar gleichzeitig und unabhängig (24 Stunden später) von Landsteiner, Müller und Pötzl und von Levaditi und Yamanuchi mitgeteilt. Daran schlossen sich in rascher Folge Versuche, auch chemisch bekannte Lipoide, wie Lecithin, Cholestearin u. a. m. als Antigen für die Wassermannsche Reaktion zu benutzen, Versuche, die indessen mangels genügend praktisch brauchbarer Ergebnisse keine weitere Bedeutung erlangten. Dieser Nachweis der Brauchbarkeit der sogenannten unspezifischen Lipoide (Normalextrakt) für die Wassermannsche Reaktion gab nunmehr Anlaß zur Aufstellung einer großen Zahl von Theorien über das Wesen dieser Reaktion, von denen in späteren Kapiteln noch die Rede sein wird. Hier sei nur soviel bemerkt, daß darüber heute alle maßgebenden Autoren auf Grund, man kann wohl ohne Uebertreibung sagen, von vielen Hunderttausenden von Erfahrungen in der Praxis einig sind, daß trotz der widerstreitenden Ansichten über das Wesen der Wassermannschen Reaktion, ihre klinische Brauchbarkeit, ja sogar Unentbehrlichkeit feststeht. Hand in Hand mit den verschiedenen Theorien und dem tieferen Eindringen in die Technik der Wassermannschen Reaktion wurden dann vielerlei Modifikationen vorgeschlagen, von denen die wichtigsten ebenfalls in späteren Kapiteln besprochen werden sollen, doch sei schon soviel hier bemerkt, daß keine einzige imstande war, die normale Methode zu ersetzen. Alle Autoren verlangen, daß, wenn eine Modifikation angewandt wird, daneben immer die Originalmethode zur Kontrolle mitgemacht werden muß. Dadurch bedeuten diese ersteren eigentlich nur eine Komplikation und konnten sich daher vorläufig keinen Eingang in die Praxis verschaffen.

II. Originaltechnik der Wassermannschen Reaktion.

Die erste Vorschrift für die Wassermannsche Reaktion stand noch unter dem Einflusse der Skepsis und des Widerspruchs, die man seitens vieler Fachkreise der neuen Untersuchungsmethode entgegenbrachte. Infolgedessen wurden in die erste Technik eine große Reihe von Kontrollen aufgenommen, welche eigentlich keinen anderen Zweck hatten, als die Einwände gegen die Wassermannsche Reaktion zu entkräften, und schon seit langem, nachdem die praktische Zuverlässigkeit festgestellt war, sich als überflüssig erwiesen.

Der Kürze halber sei deshalb auf diese früheren Vorschriften nicht mehr eingegangen, sondern es sei hier nur die Methodik beschrieben, wie sie seit Jahren nunmehr im Wassermannschen Laboratorium zwecks Stellung der Diagnose bei Syphilis ausgeübt wird.

Die Wassermannsche Reaktion beruht, wie schon erwähnt, auf der Bordet-Gengouschen Komplementbindung. Dementsprechend sind 5 Reagentien dazu erforderlich:

1) das zur Untersuchung kommende Serum bzw. Lumbalflüssigkeit,

2) das sogenannte Antigen,

3) das Komplement, und endlich das sogenannte hämolytische System, bestehend aus

4) gewaschenen Hammelerythrocyten und

5) spezifischem inaktivierten Serum von Kaninchen, die mit Hammelblut vorbehandelt wurden, dem sogenannten hämolytischen Ambozeptor.

Das Wesen der Reaktion (s. Kapitel Komplementbindung dieses Handbuches) besteht darin, daß bei der Vereinigung des im Serum des Patienten enthaltenen spezifischen Stoffes mit dem Antigen das zugesetzte Komplement gebunden wird und demgemäß nicht mehr für das hämolytische System verfügbar bleibt. Infolgedessen kann der Kaninchenhammelblutambozeptor die Hammelblutkörperchen nicht mehr lösen, die Hämolyse wird, wie man sich ausdrückt, gehemmt. Im anderen Falle, bei negativer Reaktion, bleibt das Komplement frei, geht daher bei nachträglichem Zusatz des hämolytischen Systems an dieses, komplettiert es, und die roten Hammelblutkörperchen werden gelöst. Bei negativer Reaktion tritt also komplette Hämolyse ein. Die Abbildung zeigt den Ausfall bei positiver und bei negativer Reaktion.

1. Die zu prüfende Körperflüssigkeit.

Von menschlicher Körperflüssigkeit kommen für die Wassermannsche Reaktion in weitaus der überwiegenden Mehrzahl der Fälle das Blutserum, in zweiter Linie die Lumbalflüssigkeit in Betracht. Auch die Milch (siehe später), Ascites, Pleura- und Pericardialflüssigkeit, das vordere Augenkammerwasser, sowie die Flüssigkeit von künstlich erzeugten Hautblasen können die Reaktion geben. Im Urin Syphilitischer (siehe später) findet man die Reaktion nur dann, wenn er sehr stark eiweißhaltig ist. Dagegen sind der Speichel und das Sperma zur Reaktion nicht zu verwenden.

Zwecks Gewinnung des Serums hat sich fast allgemein die Punktion einer der Hautvenen in der Ellenbeuge und die Aspiration des Blutes in einer sterilen, 5—10 ccm Blut fassenden Spritze eingebürgert. Dieser kleine Eingriff, der bei einiger Uebung äußerst rasch und schmerzlos ausgeführt werden kann, stößt heute kaum mehr auf Widerspruch bei den Patienten. Die Venenpunktion selbst wird nach den gebräuchlichen aseptischen Methoden durchgeführt. Es empfiehlt sich, mindestens 5 ccm Blut zu entnehmen. Wenn dies auch ein reichlicher Ueberschuß über die zur Reaktion gebrauchte Menge (0,3 ccm Serum) darstellt, so ist dies aus dem Grunde zu empfehlen, weil bei einer eventuellen Notwendigkeit der Wiederholung des Versuchs oder der Prüfung desselben Serums an verschiedenen Extrakten oder neben inaktivem, auch in aktivem Zustande (siehe später) natürlich größere Mengen erforderlich sind. Fernerhin ist für jede Versuchsreihe ein bereits geprüftes positives oder negatives Serum als Kontrolle (Standardsera siehe später) erforderlich. Man hebt sich deshalb den Ueberschuß jeden Serums auf, um ihn dann in den nächsten Tagen für andere Versuche als Kontrollen verwenden zu können.

Sollte die Entnahme des Blutes durch Venenpunktion aus objektiven Gründen, z. B. bei Kindern oder bei sehr fetten Personen, auf Schwierigkeiten stoßen, so kann es auch durch blutigen Schröpfkopf oder durch Stich in die Fingerbeere gewonnen werden*). Doch ist

*) Es ist zu diesem Zwecke ein kleines Instrumentarium von Engel angegeben, das von den Vereinigten Fabriken für Laboratoriumsbedarf, Berlin N zu beziehen ist.

die Erhaltung sterilen Serums auf diese Art und Weise viel weniger leicht möglich als bei der Venenpunktion. Die Sterilität des Serums ist aber deshalb sehr wichtig, weil die in demselben enthaltenen Bakterien während des Versuches sich sehr rasch vermehren und mannigfache Störungen hervorrufen können. Das Blut wird nach seiner Entnahme sofort, noch vor der Gerinnung, in ein steriles Reagenzglas gegeben und alsbald nach der Koagulation mittels eines sterilen Drahtes von der Glaswand abgelöst. Alsbald nach Abscheiden des Serums, ein Vorgang, der bei dem Wunsche nach sofortiger Ausführung der Reaktion durch Zentrifugieren des geronnenen Blutes momentan zu erzielen ist, wird das klare Serum von dem Blutkuchen abgegossen oder abpipettiert. Rötliche Färbung des Serums durch den aufgelösten Blutfarbstoff sowie Lipämie schädigt die Reaktion nicht, in stärkerem Maße ist dies indessen unerwünscht. Die Trennung des Serums von dem Blutkuchen soll unter allen Umständen möglichst bald erfolgen. Wir haben öfters beobachtet, daß zu langes Verweilen des Serums mit den Blutkörperchen aus den letzteren Stoffe auslaugt, welche es bewirken, daß die zur Reaktion nötige Serummenge schon für sich allein die Hämolyse hemmt (sogenannte „Eigenhemmung", siehe später), so daß solche Sera dann für die Ausführung der Reaktion unbrauchbar werden. Daher sollte auch die Versendung von Blut nach einer Untersuchungsstation stets so erfolgen, daß nur das klar gewonnene Serum zur Prüfung gesandt wird.

Sobald als möglich soll alsdann das gewonnene Serum inaktiviert, d. h. im Wasserbade eine halbe Stunde lang auf 55° erwärmt werden. (Ueber die Verwendung aktiver Sera siehe später.) Sobald diese Vorarbeiten beendet sind, kann man mit der Untersuchung des Serums ruhig 2—3 Tage warten. Sicher sterile und inaktivierte Sera verändern sich bei Aufbewahrung im Eisschranke nach unseren Erfahrungen während der ersten Tage nach ihrer Gewinnung in bezug auf die Reaktion nicht. Ja, wir sahen den von manchen Autoren angegebenen Umschlag eines früher negativ reagierenden Serums in positiv oder umgekehrt (sogenannte „paradoxe Reaktion", siehe später) bei Innehaltung einwandfreier Technik niemals, wie dieses in neuester Zeit auch von Sachs auf Grund seiner großen Erfahrungen angegeben wird. — Die Möglichkeit, Sera sicher durch mehrere Tage aufbewahren zu können, ist aus mehrfachen Gründen praktisch wichtig. Einmal, weil, wie schon erwähnt, zu jeder Versuchsreihe bereits ein ausgeprüftes positives und negatives Serum als Standard notwendig ist, dann aber auch besonders, weil es sich nicht empfiehlt, ein einzelnes Serum zu untersuchen. Es ist vielmehr besser, eine Anzahl von Seren zusammenkommen zu lassen und diese dann auf einmal in Untersuchung zu nehmen. Der ganze Verlauf der Reaktion, die Uebereinstimmung derselben in den verschiedenen Versuchsröhrchen, ergibt dann eine weit größere Sicherheit und Zuverlässigkeit in der Beurteilung des Versuches, als wenn dieser nur an einem Serum angestellt wird.

Die Gewinnung der Lumbalflüssigkeit geschieht mittels der Lumbalpunktion in der gebräuchlichen Weise. Ein Inaktivieren durch Erwärmen auf 55° ist bei dieser Flüssigkeit nicht nötig, da sie von Haus aus kein Komplement besitzt. Auch sind die zur Verwendung kommenden Mengen dieser Flüssigkeit (siehe später) bedeutend größer als vom Serum. Während vom Serum nach der jetzt üblichen Original-

methode nur $^1/_2$ ccm einer 20-proz. Serumverdünnung, also im ganzen 0,1 ccm, verwandt wird, empfiehlt es sich, von der Lumbalflüssigkeit 0,5 ccm in unverdünntem Zustande anzuwenden.

Von Körperflüssigkeiten aus Leichen ist besonders das Blutserum zwecks Feststellung von Lues post mortem vielfach verwandt worden (Pick & Proskauer, E. Fränkel, Much, Löhlein, Seligmann, Schlimpert, Kräfting, Veszpremi, Bruck u. a. m.). Diese Untersuchungen haben ergeben, daß die Prüfung des Leichenserums zweifellos keine so zuverlässigen Resultate ergibt wie die des Lebenden, indem doch nicht allzuselten Sera von Leichen, bei denen keine Spur von Lues entdeckt werden kann, eine positive Reaktion zeigen. Wassermann lehnte daher anfangs die Anwendung der Reaktion für pathologisch-anatomische Zwecke ab, mit der Begründung, daß offenbar schon in der Agone derartige Zersetzungen im Chemismus des Blutes vor sich gehen, daß das Leichenblut sich gegenüber seinem normalen vitalen Zustande zu sehr unterscheidet. Doch haben erneute Untersuchungen, besonders von E. Fränkel, ergeben, daß dem Ausfalle der Wassermannschen Reaktion auch bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen ein bedeutender, wenn auch nicht so entscheidender Einfluß wie beim Lebenden in diagnostischer Hinsicht einzuräumen ist.

2. Der Extrakt (das sogenannte Antigen).

Das beste Antigen ist der ursprünglich von A. Wassermann, A. Neisser und C. Bruck angegebene wässerige Extrakt aus der Leber eines syphilitischen Fötus. Wenn dieser heute fast ganz aus der Praxis geschwunden ist, so liegt dies daran, daß erstlich die Lebern syphilitischer Föten infolge der großen Nachfrage nach denselben, sowie infolge der durch die allgemein verbreitete Serodiagnostik der Syphilis ermöglichten Diagnose einer latenten Lues während der Schwangerschaft und daraufhin eingeleiteten spezifischen Kur schwieriger zu erhalten sind. Dazu kommt aber noch, daß durchaus nicht jede Leber eines syphilitischen Fötus einen wirklich guten und brauchbaren wässerigen Extrakt liefert. Man kann wohl behaupten, daß nur etwa 20 Proz. der betreffenden Lebern oder noch weniger hierzu geeignet sind. Ein besonderes objektives Kennzeichen dafür haben wir nicht. Manche Autoren (Bab) legen auf Spirochätengehalt das ausschlaggebende Gewicht, während andere keinerlei Uebereinstimmung zwischen Spirochätengehalt der Leber und Brauchbarkeit der daraus hergestellten wässerigen Extrakte finden konnten. Doch ist dabei zu bemerken, daß ein fehlender Spirochätengehalt nach Sektion nichts beweist, besonders da die Lebern von kongenital luetischen Föten, oft hochgradig ikterisch sind, und die Bestandteile der Galle Spirochäten aufzulösen vermögen. Derartige Lebern geben oft besonders gute Extrakte. Dem einen von uns (A. Wassermann) scheint es mehr auf einen bestimmten Zustand in der Mazeration anzukommen, denn nur die eigentümlich matschigen, einen süßlichen Geruch verbreitenden Lebern mazerierter Föten, nicht aber die von frisch-toten oder gar von neugeborenen syphilitischen Kindern, die auch nur kürzeste Zeit gelebt hatten, ergaben je einen guten wässerigen Extrakt. Nach C. Lange empfiehlt es sich, die Lebern zwecks Herstellung wässeriger Extrakte 24 Stunden der aseptischen Autolyse bei

56—60° zu überlassen und dann erst zu extrahieren, auf diese Weise erhalte man regelmäßig brauchbare Extrakte.

Zur Herstellung des wässerigen Extraktes verfährt man in der Art, daß man zu je einem Gramm der fein zerschnittenen und im Mörser zerriebenen Leber 4 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung, die $^1/_2$ Proz. Karbol enthält, zufügt und nun 24 Stunden in einem Schüttelapparat schüttelt. Alsdann wird diese Gewebssuspension von den groben Partikeln durch Zentrifugieren befreit. Auf diese Weise erhält man eine opaleszierende durchsichtige Flüssigkeit, welche nunmehr in bezug auf ihre Brauchbarkeit austitriert, d. h. eingestellt werden muß (siehe später). G. Meier umgeht das Zentrifugieren und gießt den Brei nur durch ein dünnes Gazefilter, um die großen Leberpartikel abzufiltrieren. Bei diesem Vorgehen enthält das Filtrat noch eine Menge kleiner Partikelchen, stellt also eine Suspension dar, in der bei längerem Stehen sich ein Bodensatz absetzt. Dieser Bodensatz kann vor jedesmaligem neuen Gebrauche durch Aufschütteln wieder in die frühere Suspension verwandelt werden. G. Meier glaubt, daß er hierdurch bei jeder zweiten bis dritten Leber bereits einen wirksamen wässerigen Extrakt erzielen kann, und daß durch dieses Verhalten vor allen Dingen auch die rasche Veränderung, d. h. das Unwirksamwerden eines wässerigen Extraktes vermieden werden könne. Denn auch durch letzteren Punkt unterscheiden sich die wässerigen gegenüber den nunmehr zu besprechenden alkoholischen Extrakten, da sich erstere sehr rasch und unvermittelt bisweilen umlagern, also in ihrer Gebrauchsdosis beinahe bis zur Unbrauchbarkeit verändern können, während die alkoholischen Extrakte sich durch eine große Konstanz auszeichnen.

Aus allen diesen Gründen hat sich trotz der schon erwähnten größeren und unübertroffenen Zuverlässigkeit des wässerigen Extraktes in den letzten Jahren seit der Entdeckung der Alkohollöslichkeit des wirksamen Prinzipes fast allgemein das Arbeiten mit alkoholischen Extrakten eingebürgert.

Von diesen unterscheiden wir die sogenannten „alkoholischen-spezifischen“ und die „alkoholischen-normalen Extrakte“.

Die ersteren sind dadurch gekennzeichnet, daß zu ihrer Herstellung, wie zu den wässerigen, die Leber eines luetischen Kindes verwendet wird, während zu den letzteren die verschiedensten menschlichen und tierischen normalen Organe, menschliches Herz, Rinderherz, Meerschweinchenherz, normale Meerschweinchenleber u. a. m. genommen werden können. Da die Wassermannsche Originalmethode als Antigen nur spezifische Extrakte verwendet, so sei hier nur von der Herstellung des spezifischen alkoholischen Leberextraktes die Rede, während die Normalextrakte bei den Modifikationen später behandelt werden sollen. Zur Herstellung des alkoholischen Extraktes aus luetischer Leber, der aus den bereits oben erwähnten Gründen den wässerigen spezifischen Extrakt fast vollkommen verdrängt hat, sind infolge der stärkeren Extraktionskraft des Alkohols weit geringere Organmengen nötig als zum ersteren. Am praktischsten verfährt man in der Art, daß man auf ein Gramm der zerkleinerten Leber 50 ccm 96-proz. Alkohols nimmt und unter öfterem Durchschütteln 1—2 Tage extrahieren läßt. Es empfiehlt sich, die Extraktion in gut verkorkter Flasche bei höherer

Temperatur, etwa 60°, nach dem Vorgange von Landsteiner, Müller und Pötzl vor sich gehen zu lassen. Alsdann wird mittels Zentrifugierens oder Filtration durch gewöhnliche Papierfilter der Extrakt von den Gewebsbröckeln getrennt, wodurch man eine in größerer Menge etwas gelblich, in kleineren Mengen fast ganz klar und farblos aussehende Flüssigkeit erhält. Zur Benutzung wird die durch Titration (siehe den nachfolgenden Abschnitt) festgestellte Dose mit so viel isotonischer Kochsalzlösung (0,85-proz.) verdünnt, daß das Volumen der Gebrauchsdosis 0,5 ccm beträgt. Das Zufließen des alkoholischen Extraktes zu der physiologischen Kochsalzlösung soll vorsichtig (H. Sachs) am Rande des Reagenzglases geschehen und die beiden Flüssigkeiten Wasser und Alkohol dann durch sanftes Schütteln gemischt werden. Es entsteht eine feine milchige Suspension der in dem Alkohol gelöst gewesenen Substanzen. In dieser Form kommt der alkoholische spezifische Extrakt dann im Versuche zur Verwendung. Will man die Eigenschaften des Normalextraktes (siehe später) mit denen des spezifischen Extraktes kombinieren, so kann man den alkoholischen spezifischen Extrakt und alkoholischen Normalextrakt zu gleichen Teilen miteinander vermischen.

Einstellung des Extraktes.

Der auf die eben beschriebene Weise gewonnene wässerige oder alkoholische syphilitische Extrakt muß nun, ehe er in Versuch genommen werden kann, genau auf seine Brauchbarkeit geprüft und in bezug auf seine Optimaldosis austitriert werden. Dieses Ausfindigmachen der sogenannten „Gebrauchsdosis“ kann mangels eines objektiven Kennzeichens für die Brauchbarkeit eines Antigens nur empirisch erfolgen, also ähnlich wie bei der Feststellung der Toxindosen für die Kontrolle des Tetanus- und Diphtherieserums, indem man den auszuprüfenden Extrakt in längeren vergleichenden Reihen mit den bereits seit langem in Gebrauch befindlichen und als gut befundenen Extrakten ausprüft. Das Bestreben muß dabei sein, diejenige Dosis am neuen Extrakt ausfindig zu machen, bei welcher er mit syphilitischen Seris die gleichen Ausschläge gibt wie der bisherige bewährte, wobei vor allem darauf zu sehen ist, daß er mit allen negativen, also nicht syphilitischen, niemals eine Reaktion geben darf. Hat man sich nun einen neuen Extrakt hergestellt, von dem man in bezug auf die Dosis noch nichts weiß, so verfährt man am besten so, daß man zunächst die sogenannte „alleinhemmende Dosis“ des Extraktes bestimmt. Darunter versteht man diejenige Menge, welche ohne Zusatz von syphilitischem Serum, also für sich allein, die Hämolyse hemmt. Man gibt also beispielsweise in ein Reagenzglas Extrakt 0,5, statt des fehlenden syphilitischen Serums 0,5 physiologische Kochsalzlösung, ferner 0,5 ccm frisches Meerschweinchenserum in Verdünnung 1:10, alsdann nach einstündigem Verweilen im Brutschrank das sogenannte hämolytische System, nämlich die nötige Menge Hammelblutambozeptor und Hammelblutkörperchen. Den gleichen Versuch macht man nun mit bis zu 0,1 abfallenden Extraktmengen herunter. Zeigt sich nun z. B., daß selbst noch in demjenigen Röhrchen, in welchem nur 0,1 ccm Antigen zum hämolytischen System zugesetzt wurde, die Hämolyse vollständig gehemmt ist, so wird man

einen solchen Extrakt überhaupt nicht weiter verarbeiten, weil man naturgemäß bei der „Gebrauchsdose“ des Extraktes immer unterhalb der „allein hemmenden“ Dose bleiben muß und man in diesem Falle also nur so kleine Extraktmengen anwenden könnte, daß sie für eine ganze Reihe syphilitischer Sera zu schwach sein würden. Steht aber die Eigenhemmungsdosis des Extraktes höher, also beispielsweise bei 0,3, so wird man nun zu der weiteren Ausprüfung des Extraktes übergehen. Am besten verfährt man dann so, daß man zunächst einmal eine grobe Uebersicht zu gewinnen sucht, indem man 0,25, 0,2, 0,17, 0,13, 0,1, 0,05, 0,025, 0,015 dieses Extraktes mit ein und demselben sicher syphilitischen Serum ansetzt, und zum Vergleiche dasselbe Serum mit der Gebrauchsdosis eines oder mehrerer der früheren praktisch bewährten Extrakte gleichzeitig prüft. In einer zweiten Reihe werden die betreffenden Mengen des neu einzustellenden und der alten Extrakte zur Kontrolle mit einem sicher negativen Serum versetzt und in der dritten Reihe werden zur nochmaligen Prüfung der Eigenhemmung in den angewandten Dosen die analogen Extraktmengen nur mit $^1/_2$ ccm physiologischer Kochsalzlösung an Stelle des positiven bzw. negativen Standardserums vermischt. Läuft nun der Versuch so ab, daß beispielsweise in dem ersten Röhrchen bei 0,25 ein großer Teil der Blutkörperchen ungelöst auch in dem zweiten Versuchsröhrchen mit 0,2 Extrakt noch eine kleinste Kuppe von ungelösten Blutkörperchen geblieben ist und ebenso in den betreffenden Kontrollröhrchen, also mit negativem Standardserum und in dem Röhrchen, welches überhaupt nur Kochsalzlösung enthält, während von hier ab, d. h. von dem Röhrchen ab, welches 0,17 Extrakt enthält, nur mit syphilitischem Serum absolute Hemmung der Hämolyse eintritt, alle Röhrchen aber mit negativem Serum bzw. mit Kochsalzlösung völlige Hämolyse zeigen, so würde dieses anzeigen, daß die Gebrauchsdose dieses Extraktes etwa bei 0,12 liegt, indem man als höchst zulässige Gebrauchsdosis beträchtlich unterhalb derjenigen Extraktmenge bleiben muß, welche beim Zusatz von sicher normalem Serum eben noch völligen Eintritt der Hämolyse gestattet (0,2 hatte noch eine Spur gehemmt). Die feinere Einstellung geschieht dann so, daß man an einer großen Anzahl, mindestens 100, der verschiedensten luetischen und nichtluetischen Sera (unter letzteren möglichst auch Sera anderer infektionskranker Menchen, z. B. Pneumoniker, fiebernder Tuberkulöser usw.) durch mehrere Wochen hindurch vergleichend mit den älteren und bekannten Extrakten prüft. Wichtig sind dabei auch Sera von Syphilitikern, die kurz vorher behandelt wurden, und deshalb nur mehr eine schwache Reaktion ergeben (siehe später). Dabei hat man sein Augenmerk stets darauf zu richten, daß niemals ein vorher als sicher negativ erkanntes Serum mit dem neuen Extrakt positiv reagiert, um vor allen Dingen zu vermeiden, einen Nichtsyphilitiker fälschlich zu einem Syphilitiker zu stempeln. Man verfährt, wie das ja leicht verständlich ist, bei dieser feinen Einstellung in der Art, daß man also beispielsweise bei unserem Beispiel die Dosen von anfänglich 0,12, 0,11, 0,1, 0,975 usf. vergleichend durchprüft und nun zusieht, bei welcher dieser Dosen man möglichste Uebereinstimmung mit den früheren Standard-Extrakten und niemals Spuren von Reaktion aus nichtluetischen Seris bekommt. Diejenige, bei welcher dies der Fall ist, wird alsdann als „Gebrauchsdosis“ gewählt.

3. Das Komplement.

Als Komplement wird zu der Original Wassermannschen Reaktion ausschließlich frisches, höchstens 24 Stunden altes, klares Meerschweinchenserum in einer 10-proz. Verdünnung mit Kochsalzlösung verwendet.

Die Dose ist konstant $^1/_2$ ccm der 10-proz. Verdünnung, also 0,05 ccm Serum. Die Gewinnung des Komplementes geschieht in der Art, daß einem Meerschweinchen durch Scherenschlag die Carotis geöffnet und das Blut in einem Glaszylinder aufgefangen wird. Um das Komplement möglichst frisch zu erhalten, wird im Wassermannschen Laboratorium so verfahren, daß sofort nach dem Gerinnen der Blutkuchen durch einen starken sterilen Draht in kleine Stücke zerteilt und zentrifugiert wird, worauf man das Serum im frischesten Zustande gewinnt. Eine Konservierung des Komplementes länger als 24 Stunden, auch im Frigo, kann nach unseren Erfahrungen nicht empfohlen werden. Selbstredend ist vor Verwendung aller sogenannten konservierten Komplemente (angetrocknet an Papier usw.) nur zu warnen, da es eine einigermaßen sicher und gleichmäßig konservierende Methode für das so labile Komplement nicht gibt.

4. Der hämolytische Ambozeptor.

Derselbe wird dadurch gewonnen, daß Kaninchen mehrmals, am besten intravenös, mit sorgfältig gewaschenen (siehe nachfolgend unter Nr. 5) Hammelblutkörperchen vorbehandelt werden. Die Mengenverhältnisse spielen dabei keine so ausschlaggebende Rolle, da die Erzielung eines mehr oder minder hoch wirksamen Ambozeptors zum großen Teile von der Individualität des Kaninchens abhängt. Es empfiehlt sich deshalb stets, mindestens 2 oder 3 Tiere gleichzeitig vorzubehandeln, zumal es nicht so selten vorkommt, daß bei den nötigen, wiederholten Injektionen ein oder das andere Tier plötzlich unter den Erscheinungen der Anaphylaxie zugrunde geht. Im Wassermannschen Laboratorium wird gewöhnlich so verfahren, daß als 1. Injektion 2 ccm des zentrifugierten, konzentrierten Bodensatzes der gewaschenen Hammelblutkörperchen, als zweite Dose 1,5 ccm, als dritte 1,0 ccm in je fünftägigen Pausen in die Ohrvene injiziert werden. Das Herabgehen mit der Dose geschieht wegen der soeben erwähnten Gefahr der Anaphylaxie. 5 oder 7 Tage nach der letzten Injektion entzieht man am besten durch Punktion der Ohrvene etwa 2—3 ccm Blut, läßt das Serum abscheiden, inaktiviert dieses eine halbe Stunde bei 55° im Wasserbad und prüft es nun auf seine Brauchbarkeit, indem man den hämolytischen Titer feststellt. Hierzu verfährt man in der Art und Weise, daß man zu abfallenden Verdünnungen (beginnend von $^1/_{500}$, ansteigend bis $^1/_{5000}$) $^1/_2$ ccm 10-proz. frisches Meerschweinchenkomplement, sowie $^1/_2$ ccm 5-proz. Hammelblutaufschwemmung (siehe nachfolgend) hinzusetzt und bestimmt, welche geringste Menge des Hammelblut-Ambozeptors gerade noch imstande ist, bei dieser Versuchsanordnung nach zweistündigem Verweilen im Brutschranke bei 37° komplette Hämolyse zu geben. Ein hämolytischer Ambozeptor ist dann brauchbar für die Serodiagnostik der Syphilis, wenn er mindestens in der Verdünnung 1:1000 dies leistet. Ist dies der Fall, dann ent-

blutet man am besten das Kaninchen, um sein gesamtes Serum zu gewinnen, inaktiviert dieses und kann es zwecks Konservierung bis zu einem Gehalt von 0,4 Proz. mit Karbol versetzen, eventuell auch im Vakuum zur Trockene eindampfen, bzw. an Filtrierpapier antrocknen lassen. In jeder dieser Formen hält sich der Ambozeptor fast unbegrenzte Zeit. Zum Schlusse wird alsdann, falls die erstmalige Prüfung mit sehr weit auseinanderliegenden Dosen, etwa Verdünnung $^1/_{500}$, $^1/_{1000}$, $^1/_{3000}$ angestellt worden war, der genaue Titer in der gleichen Weise eingestellt, indem man die verschiedenen Dosen näher beieinander liegend, also etwa $^1/_{1000}$, $^1/_{1200}$, $^1/_{1500}$ und so fort wählt. Auf diese Art und Weise gelangt man zu dem endgültigen Titer des betreffenden Ambozeptors, wohlgemerkt für das an diesem Tage gerade verwandte Komplement. — Denn die Wirksamkeit des Ambozeptors wird in ausschlaggebendem Maße von dem Reichtum eines Meerschweinchenserums an Komplement beeinflußt, welch letzteres schwanken kann. Je reicher ein Meerschweinchenserum an Komplement ist, desto höhere Ausschläge gibt die betreffende Ambozeptordose, d. h. desto weniger Ambozeptor ist nötig, um das gleiche Hämolysinresultat zu erhalten. Es kann daher je nach dem individuell schwankenden Komplementgehalt die für einen Versuch zu wählende Ambozeptordose schwanken. Dieses Verhältnis wird durch den jeder Wassermannschen Reaktion vorauszuschickenden sogenannten „hämolytischen Vorversuch" (siehe später) festgestellt.

5. Die roten Hammelblutkörperchen.

Dieselben werden am besten durch Punktion mittels einer starken Kanüle aus der Vena jugularis eines gesunden Hammels gewonnen. Ihr Bezug vom Schlachthof ist, da sie dortselbst nur selten steril zu gewinnen sind, nicht zu empfehlen. Sie sind indessen jetzt in gebrauchsfertiger und haltbarer Form auch im Handel (Pharmazeutisches Institut Ludwig Wilhelm Gans, Oberursel bei Frankfurt a. M.) zu beziehen. Will man sich die Blutkörperchen zum Gebrauche selbst bereiten, so muß das Blut in einem sterilen Gefäße, auf dessen Boden sich Glasperlen befinden, aufgefangen und nun durch Schütteln sofort defibriniert werden. Alsdann wird zentrifugiert und das obenstehende Serum möglichst vollständig abpipettiert und an Stelle desselben physiologische Kochsalzlösung aufgefüllt. Nach Umschütteln wird diese Blutkörperchensuspension nochmals zentrifugiert und die gleiche Prozedur des „Waschens" mit physiologischer Kochsalzlösung 3mal wiederholt. Nach dem letzten Zentrifugieren, und nachdem das obenstehende, nunmehr ganz klare Waschwasser entfernt ist, bleibt im Zentrifugierröhrchen eine konzentrierte Suspension von Blutkörperchen zurück, von der nun auf 95 ccm physiologische Kochsalzlösung 5 ccm zugegeben werden. Dadurch erhält man die sogenannte 5-proz. Blutkörperchenaufschwemmung, von welcher je $^1/_2$ ccm für die Wassermannsche Reaktion verwendet wird. (Ursprünglich war für alle Reagentien die doppelte Menge, d. h. je 1 ccm der hier angegebenen Verdünnungen vorgeschrieben. Aus Sparsamkeitsgründen aber, da die Resultate ebenso sinnfällig ausfallen, wird schon seit Jahren im Wassermannschen Laboratorium mit der Hälfte der ursprünglichen Menge, mit sogenannten halben Dosen gearbeitet, so daß also jedes Versuchsröhrchen 2,5 ccm Volumen enthält.)

Die roten Blutkörperchen können Anlaß zu Fehlerquellen geben, dadurch, daß sie zu fragil sind, d. h. eine spontane Neigung zum Austritt des Hämoglobins besitzen. Dadurch kommt es natürlich dann zur Hämolyse, auch wenn beispielsweise das Serum von einem sicheren Syphilitiker stammt. Diese Fragilität findet man besonders bei Tieren, die zu Lebzeiten krank oder schlecht ernährt waren, oder auch bei Hammeln, die lange Zeit im Laboratorium mit länger wiederholten kleinen Blutentziehungen traktiert und dabei anämisch geworden sind. Es ist deshalb nötig, stets auch eine Kontrolle (siehe hämolytischer Vorversuch) zu machen, in welcher nur die übliche Menge Hammelblutkörperchen mit Komplement, bzw. nur Kochsalzlösung, aber ohne Ambozeptor angesetzt wird, wobei natürlich diese fehlerhafte Zusammensetzung der roten Blutkörperchen sofort entdeckt wird, falls sie sich bei dieser Anordnung lösen.

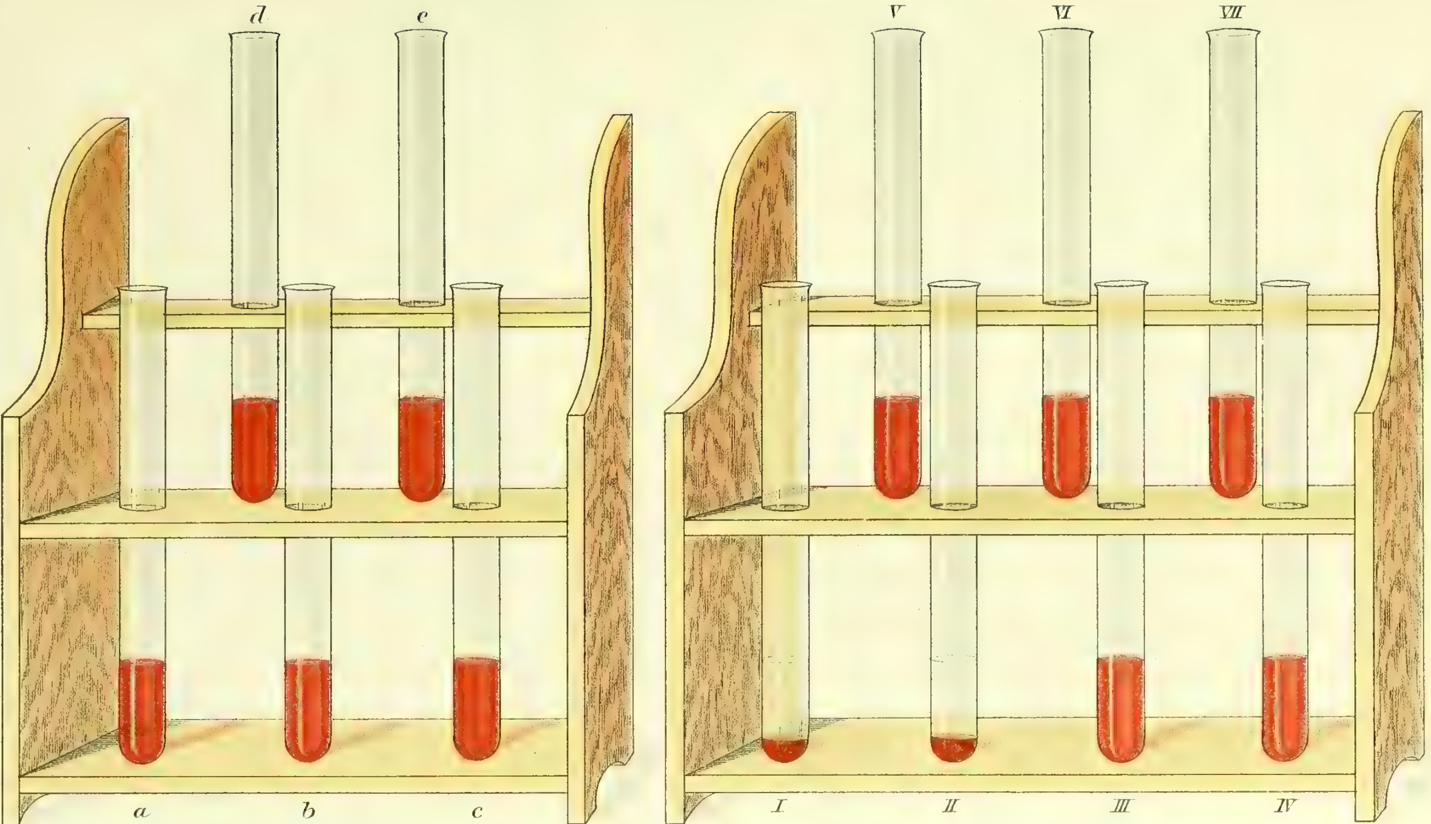
6. Die Anstellung der Wassermannschen Reaktion.

Jede Wassermannsche Reaktion setzt sich zusammen
a) aus dem hämolytischen Vorversuche,
b) aus dem Hauptversuch.

Ehe wir indessen zur Beschreibung dieser Versuche übergehen, sind noch einige allgemeine Bemerkungen über die anzuwendenden Dosen bzw. Verdünnungen der einzelnen Reagentien, sowie über die zu jeder Wassermannschen Reaktion gehörigen Kontrollen nötig. Daß alle Dosen in einem Volumen von 0,5 ccm, das stets durch Verdünnung des betreffenden Reagens in 0,85-proz. Kochsalzlösung erreicht wird, zur Verwendung kommen, ist bereits erwähnt. Ebenso, daß jedes Röhrchen unter allen Umständen stets das gleiche Volumen, d. h. 2,5 ccm enthalten muß. Wird aus Zwecken der Kontrolle in einem Röhrchen eines oder mehrere Reagentien weggelassen, so werden diese durch 0,5 ccm physiologische Kochsalzlösung ersetzt, um wieder das gleiche Volumen wie in allen übrigen Röhrchen zu erreichen. Zu der Wassermannschen Reaktion werden 3 Reagentien in konstanten Verdünnungen verwendet, und zwar sind diese Verdünnungen von dem menschlichen Serum stets 20 Proz., Komplement 10 Proz., Blut 5 Proz. Von dem Extrakt wird stets die durch Titration festgesetzte Gebrauchsdosis (siehe oben) auf 0,5 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt. Diese Verdünnungen sind also bei jedem Versuch als erstes herzustellen, und zwar in Mengen, die natürlich nach der Anzahl der zu untersuchenden Sera schwanken, und die man sich, um nicht zu verschwenderisch umzugehen, vorher überrechnet, wobei man einen gewissen Ueberschuß für Verlust annimmt. Die einzige Komponente, welche in ihrer anzuwendenden Stärke und daher in der anzufertigenden Verdünnung jeweilig schwanken kann, ist der hämolytische Ambozeptor. Die Gründe dafür sind bereits oben unter Ziff. 4 auseinandergesetzt. Es muß also der zweite Akt sein, nunmehr die an dem betreffenden Tag zu verwendende Ambozeptormenge im hämolytischen Vorversuch zu bestimmen. Durch ihn wird das Ineinandergreifen von hämolytischem Ambozeptor, roten Blutkörperchen und Komplement, also das sogenannte hämolytische System auf richtige Funktionierung festgestellt. Dieser Vorversuch, auf dessen Wichtigkeit zuerst G. Meier aufmerksam machte, ist deshalb unerläßlich, weil das hämolytische System den Indikator für den Eintritt der Re-

aktion, also für die Diagnose, bildet. Zwecks Ausführung dieses Vorversuchs verfährt man nun in der Weise, daß man sich 3 verschiedene Verdünnungen des hämolytischen Ambozeptors anlegt. Erstlich die bei der endgültigen Titrierung des Ambozeptors (siehe oben, Ziffer 4) festgestellte Titerdose, fernerhin eine etwas unterhalb und eine etwas oberhalb dieses Titers gelegene Verdünnung (Röhrchen a—c der Abb.). Nehmen wir an, der Titer hätte ein $^1/_{1200}$ betragen, so würde man nunmehr eine Verdünnung $^1/_{800}$, $^1/_{1200}$ und $^1/_{1600}$ nehmen. Nunmehr kommt in jedes Röhrchen 0,5 ccm der 5-proz. Blutkörperchenaufschwemmung, 0,5 ccm der 10-proz. Komplementverdünnung und an Stelle des im hämolytischen Vorversuche nicht zugesetzten Extraktes, sowie Menschenserums 1,0 ccm physiologische Kochsalzlösung. An diese Auswertung des Ambozeptors fügt man am besten sofort die oben erwähnte Kontrolle auf gute Beschaffenheit der Blutkörperchen an, indem man zu $^1/_2$ ccm der Blutkörperchenaufschwemmung $^1/_2$ ccm der Komplementverdünnung zugibt und zwecks Erzielung des gleichen Volumens mit 1,5 ccm Kochsalzlösung ausgefüllt. Dieses Röhrchen (d der Abb., das Röhrchen ist in aufgeschütteltem Zustande gezeichnet) muß natürlich, falls die Blutkörperchen brauchbar sein sollen, ungelöst bleiben. Eventuell kann man als weitere Kontrolle noch 0,5 ccm Blutkörperchenaufschwemmung nur mit 2,0 physiologischer NaCl zur Prüfung der Resistenz der Hammelerythrocyten ansetzen (Röhrchen e der Abbildung). Nun kommt der Versuch in den Brutschrank bei 37° und es wird nach einer Stunde festgestellt, welche der Ambozeptordosen vollkommen restlose Lösung hervorgebracht hat. Zeigt es sich beispielsweise, daß bei 1:1200 noch etwas Trübung von ungelösten Blutkörperchen vorhanden, 1:800 aber vollkommen gelöst ist, so nimmt man durch Schätzung an, daß die dazwischen liegende Dose von 1:1000 die eben komplett lösende Dose ist, und verwendet nun die drei- bis vierfache Menge des so für den betreffenden Versuch festgestellten Titers, also etwa eine Verdünnung von 1:250 bis 1:300 hämolytischen Ambozeptors, zu dem nunmehr zu besprechenden eigentlichen Hauptversuch.

Der Hauptversuch besteht aus dem Versuchsröhrchen, in welchem die zu prüfende unbekannte Körperflüssigkeit enthalten ist, sowie aus den Kontrollröhrchen. Da der soeben beschriebene, dem eigentlichen Hauptversuch stets vorangehende Vorversuch bereits die Kontrollen für Güte des hämolytischen Systems, i. e. Brauchbarkeit des Komplement-Ambozeptors sowie der roten Blutkörperchen enthält, so sind in dem Hauptversuch nur noch die Kontrollen nötig, welche beweisen sollen, daß erstlich eine etwaige positive Reaktion durch die kombinierte Wirkung zweier Faktoren, und nicht etwa durch Summierung einer in geringem Maße schon jedem einzelnen Komponenten innewohnenden Eigenschaft hervorgerufen ist. Zu diesem Zwecke geben wir in ein Kontrollröhrchen die zur Verwendung gelangende Extraktdose für sich allein, die sogenannte Extraktkontrolle, und fernerhin in die übrigen Kontrollröhrchen die doppelte Menge der in den Versuchsröhrchen enthaltenen menschlichen Sera. Die erste Originalvorschrift sah auch für die Extraktkontrolle die doppelte Dosis vor. Das bezog sich aber auf die wässerigen Extrakte und war nur geschehen, um den damaligen Summationseinwand auszuschließen. Da dieser indessen heute überhaupt nicht mehr erhoben wird, und alkoholische Extrakte in der doppelten Dosis fast stets eine sehr starke „Eigenhemmung" zeigen,



VORVERSUCH

Beschreibung: Röhrchen a und b gelöst.
„ c, d und e sind infolge der
ungelösten Blutkörperchen getrübt.

HAUPTVERSUCH

Gezeichnet nach 24 stündigem Stehen im Eisschranke.

Verlag von Gustav Fischer in Jena

Lith. Anst. v. A. Giltsch, Jena

so verlangt A. v. Wassermann heute für alkoholische Extrakte nur mehr die einfache Dosis als Extraktkontrolle. Manche sehr erfahrene Autoren, wie F. Plaut und Bruck, schlagen auch für die Serumkontrollen neben der doppelten Menge noch die einfache vor. Wir halten beide Kontrollen nebeneinander für nicht nötig und sind eher geneigt, statt der doppelten Serummenge, analog wie für den Extrakt, die einfache als alleinige Kontrolle zuzulassen. Denn bei den meisten Seren kommt es bei der einfachen Serumdose leichter zu einer Alleinhemmung als bei der doppelten, weil eben in letzterer durch den Gehalt des menschlichen Serums an Normalambozeptoren für Hammelblutkörperchen bei doppelter Dosis ein starker Ambozeptorüberschuß gesetzt wird. Im Wassermannschen Laboratorium wird indessen für die Serumkontrollen bis jetzt die doppelte Menge der in den Versuchsröhrchen (siehe unten) zur Anwendung gekommenen Serummenge beibehalten.

Außer diesen Kontrollen sind zu jedem Wassermannschen Versuche noch zwei Kontrollen anzustellen, nämlich die Ausführung des Versuchs mit einem von früher her als sicher positiv bekannten und zweitens mit einem ebenso von früher her als sicher negativ bekannten Serum. Man nennt dies die beiden Standardkontrollen. Diese Kontrollen beweisen, daß, wenn in dem uns von vornherein natürlich unbekannten Patientenserum X die Reaktion positiv ist, dies tatsächlich durch den Gehalt dieses Serums an Luesstoffen bedingt wird, indem das negative Standardserum einen negativen Ausfall zeigt, und andererseits, daß, falls das zu untersuchende Serum sich negativ erweist, dieser Ausfall nicht etwa von einem Fehler in den Reagentien herrührt, indem das sicher syphilitische Standardserum unter den gleichen Bedingungen ein positives Ergebnis liefert. Somit setzt sich also, sofern nur ein einzelnes Serum zur Prüfung kommt und dieses nur mit einem einzigen Extrakt geprüft wird (siehe später), jede Wassermannsche Reaktion im Hauptversuche aus 7 Röhrchen zusammen, von denen das erste das Versuchsröhrchen, das zweite die Kontrolle mit dem positiven, das dritte die Kontrolle mit dem negativen Standardserum, das vierte die Kontrolle mit der einfachen Extraktdose für sich allein, das 5., 6. und 7. die Serumkontrollen enthalten, in deren jedem die doppelte Menge (also je 0,2 ccm) des zur Verwendung gelangenden Untersuchungsserums bzw. des positiven und negativen Standardserums enthalten ist. Von diesen Röhrchen muß unter allen Umständen das 2. (d. h. das positive Standardserum) positiv reagieren. Alle übrigen Kontrollröhrchen müssen jedesmal negativ reagieren, d. h. es muß eine komplette Hämolyse eintreten. Der Ausfall im ersten Röhrchen hängt davon ab, ob das Serum von einem Syphilitiker stammt oder nicht. Bei Anstellung der Reaktion gewöhnt man sich am besten, um Verwechselungen zu vermeiden, von vornherein daran, die Reagenzgläser in bestimmter Reihenfolge anzuordnen, und zwar am geeignetsten so, daß man in die vordere Reihe eines Reagenzglasgestells, von links nach rechts betrachtet (siehe Abbildung), als erstes Röhrchen das Versuchsröhrchen, an zweiter Stelle das positive Standardserum-Röhrchen, an dritter Stelle das Röhrchen mit dem negativen Standardserum und an vierter Stelle die Extraktkontrolle gibt.

Es befinden sich also in der vorderen Reihe nur Röhrchen, in welche Extrakt kommt, während in denjenigen der zweiten Reihe nur die doppelten Serummengen ohne Extrakt sich befinden. Die

Abbildung zeigt dies. Technisch verfahre man nun so, daß man zunächst in die Röhrchen der ersten Reihe die „Gebrauchsdose" des Extraktes (siehe oben) zu Volumen von je 0,5 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt, gibt. — Dann fügt man je 0,1 (ebenfalls in $^1/_2$ ccm Kochsalzlösung enthalten, s. oben) des zu untersuchenden, bzw. des positiven und negativen Standardserums in Röhrchen I bzw. II und III zu. In das vierte Röhrchen (Extraktkontrolle) gibt man statt des hier in Wegfall kommenden Serums, um das gleiche Volumen zu erzielen, $^1/_2$ ccm Kochsalzlösung. In die Serumkontrollen der hinteren Reihe kommt je 1 ccm (also 0,2 Serum enthaltend) der 20-proz. Verdünnung vom zu untersuchenden Serum bzw. dem positiven und negativen Standardserum. Ist dies geschehen, so fügt man $^1/_2$ ccm der 10-proz. Komplementverdünnung hinzu, schüttelt (aber nur sehr schwach, da durch starkes Schütteln das Komplement zerstört werden kann) und bringt nun das Reagenzglasgestell für 1 Stunde zwecks Bindung des Komplements in den Brutschrank bei 37 °. Nach Ablauf dieser Zeit wird die durch den Vorversuch (siehe oben) festgestellte Menge des hämolytischen Ambozeptors (gleichfalls wieder im Volumen von 0,5 ccm Kochsalzlösung enthalten), sowie $^1/_2$ ccm der 5-prozentigen Hammelblutkörperchenaufschwemmung (siehe oben) in alle Röhrchen gleichmäßig eingefüllt. Selbstverständlich muß man für jedes Reagens und für jedes Serum eine besondere Pipette benutzen. Die Zufügung des Ambozeptors und der Blutkörperchen kann man auch in einem Akte ausführen, indem man Blutkörperchenaufschwemmung und verdünnten Ambozeptor bereits vorher miteinander mischt und nunmehr von dieser Mischung in jedes Röhrchen je 1 ccm gibt. Man bezeichnet diesen Vorgang mit dem Ausdruck, daß man die Blutkörperchen „sensibilisiert" zufügt. Führt man diese Mischung von Blutkörperchen mit Ambozeptor schon einige Zeit, etwa $^1/_2$ Stunde vor dem Zusatz, aus, so sind die Blutkörperchen dann so stark sensibilisiert, daß die Lösung in den Kontrollen rascher vor sich geht. Einen besonderen Einfluß auf den Ablauf der Reaktion macht es im übrigen nicht aus, und es ist daher ziemlich gleichgültig, ob man diese beiden Komponenten getrennt oder zusammen zusetzt. Nach dem Zusatz des Blutes müssen die Reagenzgläser etwas bewegt werden, um die Blutkörperchen gleichmäßig zu verteilen. Alsdann kommt das Reagenzglasgestell wieder in den Brutschrank bei 37 ° zurück, und es wird nun der Verlauf des Versuches abgewartet.

Hier erhebt sich nun die wichtige Frage, wie lange sollen wir warten, d. h. wann ist eine Wassermannsche Reaktion beendet? In dieser Hinsicht verfahren die einzelnen Untersucher etwas verschieden. Die ersten Vorschriften der Entdecker lauten dahin, daß man 2 Stunden bei 37 ° belassen und dann erst das Resultat aus dem Versuche ziehen solle, um es nach 24-stündigem Verweilen im Eisschranke nochmals zu verifizieren. Viele Autoren aber verfahren heute so, daß sie den Versuch als beendet ansehen, wenn alle Kontrollen vollkommen gelöst sind. Wenn dies bereits nach einer Viertelstunde geschehen ist, so erachten sie auch bereits nach dieser Zeit den Versuch für beendet und notieren das Resultat. Dieses Vorgehen halten wir unter Umständen für etwas gefährlich. Es ist immerhin möglich, daß in dem untersuchten Serum aus irgendwelchen Gründen Substanzen vorhanden sein können, die die Auflösung der roten

Blutkörperchen etwas verzögern, ohne daß gerade Lues dafür verantwortlich sein müßte, so daß die Kontrollen bereits gelöst sein können, während das Versuchsröhrchen noch im Rückstande ist. Aus diesem Grunde verlangt A. v. Wassermann auch heute noch eine längere Zeit der Beobachtung, und zwar in der Art, daß der Versuch nach Lösung aller Kontrollen noch mindestens eine Stunde im Brutschrank gelassen werden muß, um den Versuchsröhrchen die Möglichkeit zu geben, einen eventuell aus andern Gründen vorhandenen Rückstand im Lösungsvermögen auszugleichen. Erst dann wird das Resultat notiert. — Hierfür hat es sich allgemein eingebürgert, eine komplette Hemmung der Hämolyse, wobei also alle Blutkörperchen ungelöst blieben, durch ++++, eine sehr starke Reaktion, wobei die obenstehende Flüssigkeit durch aufgelöstes Hämoglobin eben schwach rosa gefärbt ist, sonst aber alle Blutkörperchen ungelöst blieben, mit +++ zu bezeichnen. Eine Reaktion, bei der nur etwa $^1/_4$ der Blutkörperchen gelöst, die übrigen aber ungelöst am Boden liegen (große Kuppe) mit ++ und, soferne die Hälfte oder noch mehr von den Blutkörperchen gelöst sind und nur die kleinere Hälfte ungelöst am Boden liegt (kleine Kuppe) als ± zweifelhaft, endlich die Reaktion, bei der alles Blut gelöst ist, als — negativ zu benennen. Manche Autoren bezeichnen die Stärke der Reaktion durch Zahlen, wobei sie sich an eine Hämoglobinskala halten. — Daß es sich empfiehlt, die Reagenzgläser über Nacht in den Eisschrank zu stellen und nach 24 Stunden das Resultat nochmals abzulesen, wurde soeben erwähnt. Dabei wird man häufig finden, daß Sera, die am Tage vorher stark positiv waren, am nächsten Tage etwas nachgelöst sich zeigen, d. h. die Röhrchen hämoglobinhaltig erscheinen. Handelt es sich um Röhrchen, die am Tage vorher, sofort nach Ablauf der Reaktion betrachtet, nur „große Kuppe" aufwiesen, so ist es nicht allzu selten, daß diese am nächsten Tage sich als vollkommen „nachgelöst" erweisen. In solchem Falle tut man gut, das Serum nochmals, am besten mit anderen Extrakten (siehe später) zu prüfen.

Dieser Punkt führt uns zu der wichtigen Frage, wie man den Ausfall des Ergebnisses im Versuchsröhrchen beurteilen soll. Wie soeben erwähnt, kommen in dieser Beziehung vom vollständigen Ungelöstbleiben des zugesetzten Blutes bis zur völligen Hämolyse alle Uebergänge vor, so daß dem subjektiven Ermessen des einzelnen ein weiter Spielraum gelassen ist, von dem denn auch in der Praxis reichlich Gebrauch gemacht wird. So kommt es, daß ein Untersucher ein Serum noch für positiv erklärt, wenn auch nur geringe Mengen von Blutkörperchen ungelöst bleiben, während ein anderer in solchem Fall das Serum als negativ auffaßt. Gerade hieraus erklären sich die so häufig sich widersprechenden Resultate verschiedener Untersucher ein und desselben Serums. In dieser Hinsicht soll man es sich nun ein für allemal als Leitsatz dienen lassen, daß es weit besser ist, ein Serum für zweifelhaft zu erklären als sich nach einer Richtung hin, sei es positiv oder negativ, zu entscheiden. Im Wassermannschen Laboratorium gilt in dieser Hinsicht als Regel, die Diagnose positiv bei der erstmaligen Untersuchung eines unbekannten Patienten (d. h. von dem noch nicht durch frühere Untersuchungen eine sicher positive Reaktion festgestellt ist) nur dann abzugeben, wenn die Reaktion ++++ oder doch zwischen ++++ und +++ liegt. Jedes erstmalige Untersuchungsergebnis, das in seiner Intensität

unterhalb dieser Grenze sich befindet, wird als zweifelhaft bezeichnet, und der Arzt wird gebeten, nach einigen Wochen nochmals Blutserum einzusenden. Handelt es sich dann um eine Lues und wird während dieser Zeit nicht behandelt, so ist fast stets ein Ansteigen der Reaktion und damit eine sichere Diagnose festzustellen. Anders dagegen steht es mit der Berücksichtigung der geringeren Grade von Hemmung (++), wenn es sich um einen Patienten handelt, dessen Lues durch frühere Untersuchungen serologisch festgestellt war, und der nun inzwischen behandelt wurde, eventuell in der Latenz sich befindet. In diesem Falle werden natürlich auch im Wassermannschen Laboratorium die schwächeren Reaktionen (Kuppe) als pathologisch bezeichnet und nach der Richtung hin verwertet, daß die Reaktion zwar noch positiv ist, aber nicht mehr so stark, wie dies vor der Behandlung oder zur Zeit der manifesten Symptome gewesen war. Es kann überhaupt nicht oft genug betont werden — und darauf ist die eben beschriebene Originalmethode eingestellt —, daß es ein weit weniger großes Unglück ist, bei einem oder dem andern Syphilitiker keine sichere oder selbst eine negative Reaktion zu finden, als umgekehrt durch falsche Anstellung der Reaktion oder durch falsche Deutung des Versuchsergebnisses einen Nichtsyphilitiker zum Syphilitiker zu stempeln. Das kann zu den schwersten Konsequenzen für Patient, Familie und nicht zuletzt behandelnden Arzt führen. Infolgedessen halte man sich stets vor Augen, daß nur das positive Ergebnis für bestehende Syphilis zu verwerten ist, das negative Ergebnis bei der Verwendung inaktiven Patientenserums (siehe später) aber niemals gestattet, Syphilis auszuschließen. Jeder der die Serumdiagnostik bei Syphilis ausübt, sei sich dieser großen Verantwortlichkeit bewußt, und es ist daher durchaus nötig, alle Maßnahmen zu treffen, die geeignet sind, das Resultat möglichst zuverlässig zu gestalten. Dazu gehört vor allem auch der Vorschlag von Seligmann, die zu untersuchende Körperflüssigkeit nicht nur mit einem, sondern gleichzeitig mit mehreren Extrakten zu prüfen, und das Serum nur dann als positiv zu erklären, wenn es mit allen Extrakten positiv reagiert. In größeren Laboratorien macht sich dies gewöhnlich von selbst, weil man dort fast kontinuierlich mit der Neueinstellung von Extrakten für die Zukunft (siehe oben, Einstellen des Extraktes) beschäftigt ist. Aber auch für kleinere Untersuchungsstellen empfiehlt sich die Befolgung dieses Vorschlages.

Die soeben beschriebene Methodik stellt die Originalmethode der Wassermannschen Reaktion dar. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß diese Methodik nicht den höchsten Grad der Empfindlichkeit erreicht und den einen oder anderen Syphilitiker deshalb nicht als positiv anzeigt. Allerdings sind diese Fälle sehr selten. Dagegen ist mit aller Bestimmtheit zu behaupten, daß sie, abgesehen von den später zu besprechenden Krankheiten (Lepra, Recurrens, Frambösie, Malaria), niemals, außer bei Syphilis, eine komplette positive Reaktion gibt. Es ist also, wie von allen größeren Laboratorien, die mit dieser Originalmethode arbeiten, übereinstimmend angegeben wird, nie vorgekommen, daß mit ihr eine falsche Diagnose gestellt wurde. — Das dürfte auch der Grund sein, weshalb sie trotz der Vorschläge Dutzender von verschiedenen Modifikationen, die empfindlicher und feiner sein sollen, unbestritten ihren Platz behauptet hat. Die Wassermannsche Reaktion in der eben beschrie-

benen Form ist eine qualitative diagnostische Methode. Es ist bei ihr auf den quantitativen Grad der Reaktion keine besondere Rücksicht genommen. Ueber diese Methoden wird später gesprochen werden.

Zum Schlusse sei noch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß der positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion mit Serum nur eine konstitutionelle Diagnose angibt, d. h. nur besagt, daß irgendwo in diesem Organismus noch luetische Prozesse vorhanden sind. Eine topische, d. h. Organdiagnose ergibt die Untersuchung des Blutes niemals. Sie läßt also nicht den Schluß zu, daß ein bestimmtes Organ, z. B. das Zentralnervensystem, luetisch erkrankt ist. Wenn man eine solche Diagnose wünscht, müssen diejenigen Körperflüssigkeiten zur Untersuchung kommen, welche aus den betreffenden Organen direkt stammen, also beispielsweise bei Verdacht auf Lues des Zentralnervensystems die Lumbalflüssigkeit, oder bei Augenerkrankungen das vordere Augenkammerwasser usf. (Ueber diese Punkte siehe später.)

III. Theoretisch-Wissenschaftliches zur Wassermannschen Reaktion.

Mit der Entdeckung der Alkohollöslichkeit des „Antigens" bildeten sich zwei Richtungen in der Auffassung vom Wesen der Wassermannschen Reaktion, erstens die Annahme, daß eine Ambozeptor-Antigenreaktion überhaupt nicht in Frage käme, sondern die Reaktion auf rein physikalisch-chemischen (Präzipitations-)Vorgängen beruhe; zweitens die modifizierte ursprüngliche Auffassung, daß neben einer Antigen-Ambozeptorreaktion, deren Bestehen aufrecht erhalten wurde, auch noch eine durch Lipoide bedingte, auf rein physikalisch-chemischer Grundlage zu erklärende Reaktion beteiligt sei.

Es muß nun gleich erwähnt werden, daß die Hauptstütze für die Auffassung als Antigen-Ambozeptorreaktion nur die Tatsache blieb, daß in praxi Extrakte aus luetischen Organen bessere Resultate ergeben als Normalextrakte, und zwar entsprechend ihrem Spirochätengehalt. Die Tatsache, inwieweit man mit Spirochätenreinkulturen eine Komplementbindung bei Syphilis anstellen kann, ist noch nicht in genügendem Umfange erwiesen, so daß auch heute noch mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß bei der Verwendung spirochätenhaltiger Organe nicht die Spirochäten selbst, sondern die durch sie gesetzten Veränderungen im Sinne einer lipoiden Umwandlung ausschlaggebend sind.

Die physikalisch-chemische Auffassung, die sich hauptsächlich mit der Lipoidnatur der als Antigen gebrauchten Extrakte beschäftigte, genügt zwar absolut nicht zu einer ausreichenden Erklärung, immerhin wurden auf diesem Wege sehr viele neue Tatsachen zutage gefördert, die einen näheren Einblick in die komplizierten Verhältnisse gestatten.

Porges & Meier zeigten in einer Arbeit aus dem Wassermannschen Laboratorium, daß es möglich ist, mit Lecithin eine Komplementbindung bei Lues zu erhalten. Wenn sich auch die Resultate praktisch nur sehr ungenügend mit den besseren der Originalmethode deckten, so war doch der Anfang gegeben, an Stelle der wenig definierten Organextrakte mit chemisch möglichst reinen Körpern zu

arbeiten. Diese Versuche gaben Veranlassung zu weiteren Entdeckungen in dieser Richtung, insofern sich ergab, daß auch andere Lipoide, wie Cholestearin, Vaseline, ölsaure und gallensaure Salze ähnliche Eigenschaften besitzen (Sachs-Altmann, Levaditi-Yamanouchi, Fleischmann, Elias, Neubauer, Porges und Salomon).

Im Anschluß an diese Untersuchungen fanden Versuche statt, die Komplementbindung durch eine Präzipitationsreaktion zu ersetzen. L. Michaelis und Fornet-Schereschewski hatten festgestellt, daß sich bei der Ueberschichtung von Luesserum mit Extrakt und von Seren florider mit denen alter Luetiker ein Präzipitat bildet; zu einer brauchbaren Serodiagnose haben diese Versuche ebensowenig geführt wie zu einer Erklärung vom Wesen der Wassermannschen Reaktion.

Im gleichen Zusammenhange stehen die Versuche von Jacobsthal, der allerdings eine bedeutend feinere Versuchsanordnung heranzog. Er brachte Serum und Leberextrakt zusammen und beobachtete im Dunkelfeld die Bildung größerer unregelmäßiger Schollen, die sich in den Lösungen vor der Bindung nicht gefunden hatten; die Präzipitation war hiermit also zur Anschauung gebracht.

Leibkind bestätigte dann die Befunde Jacobsthals, wenn auch in beschränktem Maße, er fand vereinzelt unspezifische Fällungen, immerhin muß danach die Tatsache einer Präzipitation theoretisch anerkannt werden. Auch Kron bestätigte in einer Arbeit aus dem Wassermannschen Laboratorium im allgemeinen die Befunde Jacobsthals, nur stellte sich heraus, daß unspezifische Reaktionen vorkommen und daß das Resultat stark von dem subjektiven Ermessen des jeweiligen Untersuchers abhängt. Das gebildete Präzipitat adsorbiert das Komplement, ein Vorgang, der analog zu setzen ist den Befunden von Bordet-Gengou, die Adsorption von Komplement an Emulsionen sehr feiner korpuskulärer Elemente wie Bakterienemulsionen, Bariumsulfat etc. fanden. Ebenso konstatierten Landsteiner-Stankovic sowie Seligmann die Adsorption von Komplement an sehr fein verteilte Stoffe, z. B. kolloidales Eisenhydroxyd. Die Bindung von Komplement an das durch Zusammenwirken von Luesserum plus Extrakt gebildete Präzipitat findet nun nach Jacobsthal bei Kälte stärker statt als bei 37 ^{0}, so daß er die Forderung stellt, den ersten Teil der Wassermannschen Reaktion im Eisschrank und nicht bei 37 ^{0} auszuführen. Nach diesen Versuchen, deren Richtigkeit nicht angezweifelt werden kann, hätte man sich also den Vorgang bei der Wassermannschen Reaktion so vorzustellen, daß die eigentliche Reaktion in der Präzipitatbildung durch Luesserum + Extrakt besteht, dieses feine Präzipitat bindet das Komplement, so daß es nachher für die Hämolyse nicht mehr verfügbar ist.

Die Forderung Jacobsthals, den ersten Teil der Wassermannschen Reaktion bei niedriger Temperatur verlaufen zu lassen, ist in mehrfacher Hinsicht interessant. Es gibt zweifellos Seren, die nach der gewöhnlichen Versuchsanordnung schwach positiv oder negativ ausfallen und die stärker reagieren, wenn man die Bindung des Komplements bei niedriger Temperatur stattfinden läßt. Nach Guggenheimers Untersuchungen gibt es eine Anzahl von Seren, die nur bei Bindung in der Kälte positiv reagieren, umgekehrt soll es aber auch Seren, besonders von Lues I, geben, die nur bei 37 ^{0} die Wassermannsche Reaktion ergeben. Allgemein läßt sich demnach die Bindung bei Kälte nicht empfehlen, wohl aber ist sie als Kontrolluntersuchung empfehlenswert. Die Bindung bei Kälte ist aber noch in anderer

Richtung interessant, insofern sich nämlich auf diese Weise zeigen läßt (Bruck), daß bei Mischung von Serum + Extrakt ein sichtbares Präzipitat entsteht, dessen Entstehung der Wassermannschen Reaktion parallel verläuft, wenn auch die Ausschläge nicht so fein sind.

Gelegentlich von Untersuchungen betreffend die nötige minimale Bindungszeit bei verschiedenen Temperaturen kamen wir selbst (Lange) zu folgenden Resultaten: es gibt stark positiv reagierende Seren, bei denen die positive Reaktion unbeeinflußt bleibt, wenn man alle fünf zur Wassermannschen Reaktion nötigen Reagentien (Serum, Komplement, Extrakt, Hämolysin, Hammelblut) sofort zusammenmischt; die Komplementavidität der Mischung Serum + Extrakt ist also in diesen Fällen größer als die Avidität der gleichzeitig vorhandenen Mischung Hämolysin + Blut. Um die Bindungszeit auf das möglichste Minimum abzukürzen, zeigte sich von verschiedenen Temperaturen die Versuchsanordnung am günstigsten, daß man die Mischung Serum + Komplement + Extrakt schnell gefrieren läßt, nach Auftauen Hämolysin + Hammelblut zugibt und die Hämolyse bei 37° verlaufen läßt. Es reagierten auf diese Weise Seren stark positiv, die bei Zusammenmischen sämtlicher Reagentien zu gleicher Zeit vollständige Hämolyse ergeben hatten. Auf diese Weise war der Beweis erbracht, daß die zur Bindung des Komplements nötige Reaktion bei starker Abkühlung innerhalb weniger Sekunden erfolgen kann.

In praktischer Beziehung hatten diese Befunde die Bedeutung, daß man eine Wassermannsche Reaktion eventuell in 25 Minuten zu Ende führen kann, so lange dauert es bis zur völligen Hämolyse, wenn man einen starken hämolytischen Ambozeptor verwendet; die positiven Resultate bei dieser Versuchsanordnung sind sicher beweisend, allerdings haben wir Sera beobachtet, die bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung positiv reagieren, und auf diese Weise negativ ausfallen.

Der Hauptwert dieser Versuche liegt aber wohl auf theoretischem Gebiete, denn die Ansicht (Manwaring), daß das Verschwinden des Komplements nach der Mischung von Luesserum und Extrakt ein fermentativer Vorgang sei, d. h. dieses auf fermentativem Wege zerstört wird, wird dadurch sehr unwahrscheinlich gemacht, da es bei der Wirkung von Fermenten keine Analogie dafür gibt, daß ein fermentativer Vorgang, der bei 37° 20—60 Minuten dauert, bei Gefriertemperatur in wenigen Sekunden vollendet sein kann. Derselben Ansicht sind Satta & Donati, welche bei —10° Wassermannsche Reaktion erhielten und daraus auf die Unmöglichkeit schlossen, die Komplementzerstörung auf einen fermentativen Vorgang zurückzuführen, weil bei —10° Fermente wirkungslos werden. Auf andere Versuche, die ebenfalls die Erklärung der Wassermannschen Reaktion als Fermentvorgang widerlegen, werden wir noch eingehen.

Eine Reihe anderer Autoren nehmen an, daß im Serum bei Syphylis Stoffe auftreten, welche in Verbindung mit Komplement die Lipoide des Antigens fermentativ abbauen und suchen hierin das Wesen der Reaktion. Citron & Reicher wollen sogar nachgewiesen haben, daß das Serum Luetischer im Gegensatz zum normalen die Eigenschaft hat, Lecithin zu spalten, auch Bergel vertritt diese Ansicht, doch dürften hierfür noch weitere experimentelle Stützen nötig sein.

Die Beziehung des Lecithins zur Wassermannschen Reaktion wurde dadurch in den Vordergrund gerückt, daß erstens, wie

schon erwähnt, Lecithin in beschränktem Maße als Antigen für die Wassermannsche Reaktion brauchbar ist, was auch für andere Lipoide gilt. Noch mehr Beachtung fand das Lecithin, nachdem Porges & Meier nachgewiesen hatten, daß Luesseren Lecithin ausflocken, was dann auch bald für die anderen als Antigen brauchbaren Lipoide nachgewiesen wurde (ölsaures Natron, Cholesterin Sachs-Altmann, glycocholsaures Natrium Elias, Neubauer, Porges und Salomon). In neuester Zeit wurde noch wieder von Perutz & Hermann eine Reaktion beschrieben, die auf der Ausflockung von Gemischen von Cholesterin und Na glycochol. beruht. Wenn diese Reaktion auch in gewisser Weise mit der Wassermannschen Reaktion parallel geht, so geben doch auch nichtluetische Sera so häufig Ausflockung, was in noch höherem Maße für die Ausflockung von Lecithin und der anderen Lipoide gilt, daß eine diagnostische Verwertung dieses Phänomens nicht möglich ist. Diese Ausflockungreaktionen mit Lipoiden sind also nicht als identisch mit der Wassermannschen Reaktion zu betrachten (Porges, Meier, Boas, Russ, Schwarzwald, Merian, de la Motte, Fritz, Kren, Bauer & Meier, le Sourd & Pagniez, Bodin & Chevrel, Buttler, Roth, Löwenberg, Augener, Ellermann, Fiorito, Gammeltoft, Hayn, Ipsen & Helweg, Jensen & Freiberg, Koboyama & Bata, Lhuissier, Maj, Müller v. Friis, Pontoppidan, H. Schmidt, Simonelli, So, Thomsen & Boas).

Zu Ausflockungsreaktionen benutzt man allgemein, wie bereits erwähnt, Lipoidlösungen entsprechend den Lipoidemulsionen aus alkoholischen Organextrakten, die zur Wassermannschen Reaktion gebraucht werden. Bei der Beziehung der luetischen Erkrankungen zu dem lipoidreichen Zentralnervensystem entwickelte sich nun die Auffassung einer chemischen Avidität des Luesambozeptors zu der chemischen Gruppe der Lipoide, sollte doch der Ambozeptor selbst Lipoidnatur besitzen; die schon erwähnten Versuche von Citron & Reicher sind wohl auch in diesem Sinne aufzufassen. Besonders Peritz wollte Beziehungen der luetischen Nervenerkrankungen zur Lecithinausscheidung konstatiert haben, durch Lecithininjektionen Paralysen gebessert und positive Wassermannsche Reaktion in negative umgewandelt haben, diese Befunde haben jedoch keine Bestätigung erfahren. Auch Bergel nimmt wegen des Hervortretens lymphatischer Symptome bei Lues und Tuberkulose eine besondere Beziehung der Wassermannschen Reaktion zur Fettspaltung an; aber auch Bergels Schlüsse können vorläufig nur als Hypothesen erachtet werden. Die Beziehung von Lipoiden zur Wassermannschen Reaktion drückte auch Citron in seiner Hypothese von den „Toxolipoiden“ aus; danach sollen sich im Verlaufe der syphilitischen Infektion Toxine bilden, welche sich mit den normalen Gewebslipoiden, analog den Toxolipoiden des Schlangengiftes, zu Toxolipoiden verbinden, die nunmehr die Bildung echter Antikörper veranlassen könnten. Es wäre denkbar, daß derartige Antikörper zusammen mit Lipoiden, d. h. dem unspezifischen Teil des Antigens, Komplement binden. Diese Hypothese war insofern bestechend, als damit einerseits die Möglichkeit einer spezifischen Reaktion mit unspezifischen Extrakten, und andererseits auch das Vorkommen einer Reaktion bei nichtluetischen Erkrankungen wie Scharlach etc. erklärt werden konnte.

Diesen Ansichten gegenüber stehen eine Reihe von Autoren auf

dem Standpunkte, daß die Beziehungen des syphilitischen Serums zum Antigen nicht in seiner chemischen Konstitution liegen, sondern einfach durch die physikalische Beschaffenheit der mit Wasser gemischten alkohollöslichen Organsubstanzen und der so entstehenden Suspensionskolloide bedingt sind.

Nachdem Seligmann gezeigt hatte, daß Komplement durch kolloidales Eisen gebunden werden kann, gelang ihm auch der Nachweis, daß Komplement ebenso wie bei der Wassermannschen Reaktion durch Zusammentreffen zweier Kolloide, z. B. Schellack und Gelatine, Gelatine und Mastix, gebunden zu werden vermag. Hier tritt ebenfalls Komplementbindung ein ohne Bildung eines sichtbaren Präzipitats. Es lag demnach nahe, die Wassermannsche Reaktion als gegenseitige Ausflockung von Kolloiden ohne sichtbare Präzipitation aufzufassen, besonders da die kolloidale Natur sämtlicher zur Reaktion brauchbaren Extrakte bekannt war.

Elias, Porges, Neubauer und Salomon prüften daraufhin, inwieweit die Ausflockungsreaktionen mit Lipoiden und die Wassermannsche Reaktion selbst den Gesetzen der gegenseitigen Kolloidausflockung folgen. Für die Lipoidausflockungen stellten sie fest, daß sie zu den Kolloidreaktionen gehören, da die Fällung nicht proportional ist der Menge der fällenden Substanzen, sondern ein Optimum der Mischungsverhältnisse zeigt, wie es von der gegenseitigen Ausflockung entgegengesetzt geladener Kolloide bekannt ist. Luesserum und Normalserum unterscheiden sich nur quantitativ in der Breite der Ausflockungszone und in der Schnelligkeit, womit die Ausflockung eintritt.

Die Beweisführung dieser Autoren können wir auf Grund eigener Versuche (Lange) nicht als stichhaltig anerkennen. Das erwähnte Ausflockungsoptimum ist charakteristisch für die Ausflockung eines Kolloids, braucht aber nicht durch gegenseitige Kolloidausflockung bedingt zu sein. Versetzt man alkoholischen Herzextrakt mit fallenden Mengen verschiedener Neutralsalzlösungen, so findet sich auch hier ein Optimum der Ausflockung bei einer bestimmten Konzentration des Neutralsalzes, größere und geringere Mengen flocken weniger stark aus. Die geschilderten optimalen Mischungsverhältnisse allein können also nicht als Beweis einer gegenseitigen Kolloidausflockung angesehen werden.

Für den Parallelismus zwischen gegenseitiger Kolloidausflockung und Wassermannscher Reaktion konnten die genannten Autoren nur anführen, daß aktive Sera stärker reagieren als inaktive, Säure die Reaktion verstärkt, Alkali abschwächt (Sachs-Altmann) und daß sich auch hier gewisse optimale Verdünnungsverhältnisse zeigen.

Was demnach das Verhältnis gegenseitiger Kolloidausflockungen zur Wassermannschen Reaktion und selbst zu den Lipoidausflockungsreaktionen betrifft, so muß betont werden, daß die bisher angeführten Tatsachen nicht genügen, auch nur den kolloidalen Charakter des Ambozeptors zu beweisen, geschweige denn über seine sonstigen Eigenschaften irgendetwas Präzises auszusagen.

Im Zusammenhang der Beziehungen zwischen Wassermannscher Reaktion und Kolloidausflockungs-Reaktionen sei noch auf die Hypothese hingewiesen, daß es sich nicht um eine gegenseitige Kolloidausflockung zu handeln brauche, sondern daß bei der Wassermannschen Reaktion ein entweder präformiertes, oder erst entstehendes Schutzkolloid wirksam sein könne, das Hammelblutkörperchen vor

Hämolyse schützt. Riss rechnet mit der Möglichkeit, daß im Menschenserum neben Stoffen, die die komplementzerstörende Wirkung der Extrakte begünstigen, auch noch Stoffe vorhanden sind, die Hammelblutkörperchen vor Hämolyse schützen. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß für eine derartige Annahme experimentelle Beweise fehlen, und daß außerdem die Bezeichnung des hypothetischen Stoffes als Schutzkolloid nicht gerechtfertigt erscheint.

Eine Schutzwirkung des Luetikerserums gegen Cobragift zeigten Michelli und Borelli. Meerschweinchenserum war nicht mehr imstande, Cobragift zu aktivieren, wenn es vorher mit syphilitischem Serum und alkoholischem Organextrakt digeriert war.

Betreffs des chemischen Charakters des Antigens (auf den Ambozeptor kommen wir zum Schluß im Zusammenhange zu sprechen) und seiner Beziehung zu den Lipoiden möchten wir auf Versuche hindeuten, die Lange im Liquor (nicht Serum) Luetischer mit kolloidalem Gold anstellte. Es zeigte sich beim Vermischen fallender Liquormengen mit kolloidalem Gold eine für Lues spezifische Ausflockung mit optimalen Mischungsverhältnissen, die der Wassermannschen Reaktion streng parallel verläuft, wie Lange sich bis jetzt an über 1000 Lumbalpunktaten überzeugen konnte. Daß es sich hier um eine gegenseitige Kolloidausflockung handelt, Eiweiß auf der einen, kolloidales Gold auf der anderen Seite, konnte dadurch bewiesen werden, daß das Sediment eines dialysierten Liquors die gleiche Reaktion zeigte wie der nicht dialysierte Liquor. Diese Versuche decken sich mit den früheren Befunden von Gross-Volk und Bauer-Hirsch, die zeigten, daß die Wassermannsche Reaktion an die „Globulinfraktion" des Serums gebunden ist. Hiermit war also die Parallele zwischen der Wassermannschen Reaktion und einer für Lues spezifischen gegenseitigen Kolloidausflockung zum ersten Male mit Sicherheit gegeben. Bestätigt wurden die Befunde Langes durch Untersuchungen von Jäger & Goldstein, Zaloziecki, Marx & Röpert.

Aus der Goldreaktion ergibt sich außerdem aber noch, daß für Lues sepizifische Kolloidausflockungen sich auch noch mit anderen Kolloiden als mit Lipoidemulsionen ausführen lassen; es ist also auch denkbar, daß die Lipoide bei der Wassermannschen Reaktion und den Ausflockungsreaktionen nur durch ihre physikalische Eigenschaft als Suspensionskolloide bestimmter Ladung und Teilchengröße wirken ebenso wie das kolloidale Gold, und daß ihr Lipoidcharakter dabei ohne Belang ist. Wir weisen noch einmal darauf hin, daß ein Beweis für die chemische Beeinflussung von Lipoiden durch den „Luesambozeptor" bisher nicht erbracht werden konnte.

Ist nun auch für die Goldreaktion im Liquor nachgewiesen, daß sie auf einer gegenseitigen Kolloidausflockung beruht, so können, wie schon gesagt, die von Elias-Porges-Neubauer-Salomon beigebrachten Gründe für den Parallelismus zwischen Wassermannscher Reaktion und gegenseitiger Kolloidausflockung noch nicht als stichhaltig gelten. Wir möchten aber hier einen eigenen, auch für die Praxis wichtigen Versuch erwähnen, der eher geeignet ist, in dieser Richtung als Beweis angesehen zu werden, indem nämlich durch stärkere Verdünnung die positive Reaktion in eine negative umgewandelt wird, worauf wir durch Untersuchungen der Wassermannschen Reaktion im Liquor geführt wurden.

Bekanntlich sind für den Liquor höhere Dosen bei der Wassermannschen Reaktion zulässig als bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung im Serum (Hauptmann), weil dem Liquor Eigenhemmung fast ganz abgeht. Meistenteils wird Liquor in der Verdünnungsreihe 20 Proz. bis 100 Proz., d. h. unverdünnt angesetzt (s. später). Wir (Lange) fanden nun, daß man mit den Liquormengen noch bedeutend höher gehen kann, ohne falsche Resultate zu bekommen, nämlich bis auf die 10—30-fache Dosis des unverdünnten Liquors, statt 100 Proz. also entsprochend ausgedrückt 1000—3000 Proz. Die Mischungsvernissc wären dementsprechend bei 3000 Proz. Liquor und bei ganzen Dosen (jedes Reagens im Volum von 1 ccm) 30 ccm Liquor + 1 ccm 10-proz. Meerschweinchenserum + 1 ccm Extraktverdünnung etc. Man sieht bei dieser Versuchsanordnung, daß frische normale Liquoren selbst noch in Dosen von 3000 Proz. vollkommen negativ reagieren, wie wir dies an über 100 Liquoren festgestellt haben.

Bei dieser Versuchsanordnung zeigt sich nun die auffallende Tatsache, daß sich über 500 Proz. niemals mehr ein positives Resultat fand, d. h. wenn ein Liquor nicht mit Dosen bis 300—500 Proz., i. e. Zusatz von 3—5 ccm unverdünnten Liquors bei ganzen Dosen der übrigen Reagentien positiv reagiert, dann reagiert er auch mit höheren Dosen 1000—2000—3000 Proz. niemals positiv. Da nun der Eiweißgehalt des Liquor dem Auftreten einer positiven Wassermannschen Reaktion genau parallel geht, war anzunehmen, daß erstens ein bestimmtes Quantum Eiweißkörper nötig ist zur Erzielung einer positiven Wassermannschen Reaktion, und daß zweitens diese reagierenden Stoffe in einem bestimmten Höchstmaß von Flüssigkeit enthalten sein müssen. Um dies zu beweisen, stellten wir von Seren die Minimaldosc fest, die eben noch komplette Hemmung gibt (alle Reagentien in 1 ccm). Diese Minimaldose wurde dann mit Kochsalzlösung auf 10 ccm aufgefüllt entsprechend 1000-proz. Liquor, die übrigen Reagentien in Dosen von 1 ccm zugegeben, das Resultat war komplette Hämolyse. Aus diesem Versuch geht hervor, daß z. B. in 1000-proz. Liquor zwar auch genügend reagierende Stoffe vorhanden sein können, um eben eine ++++ Reaktion zu erzeugen, daß sie aber trotzdem infolge der Verdünnungsverhältnisse nicht mehr wirksam sein können.

Diese Versuche sprechen sehr für eine gegenseitige Kolloidausflockung, als exakter Beweis sind aber auch sie nicht anzusehen. Aus dem bisher Angeführten geht vielmehr nur hervor, daß zwischen Wassermannscher Reaktion und Kolloidausflockung so große Parallelen bestehen, daß dieser Auffassung nichts im Wege steht — wenigstens soweit es die Verwendung von alkoholischen Normalextrakten angeht, sobald nur der Beweis erbracht ist, daß der Ambozeptor überhaupt kolloidaler Natur ist, worauf wir im nachfolgenden zu sprechen kommen.

Der Vorgang der Wassermannschen Reaktion mit alkoholischen Normalextrakten läßt sich also als gegenseitige Kolloidbeeinflussung auffassen, bei der nur die Mischungsverhältnisse nicht so günstig sind, daß regelmäßig eine makroskopische Fällung eintritt; um die physikalische Zustandsänderung in jedem Falle sichtbar zu machen, ist die Verwendung eines hämolytischen Systems nach Bordet-Gengou der sinnfälligste Indikator.

Die Frage nach der chemischen (lipoiden) Natur des Antigens scheint uns nebensächlicher, da es anscheinend nur auf seinen geeigneten kolloidalen Zustand ankommt.

Die Unterschiede bei Verwendung von Extrakten aus spirochätenhaltigen Organen werden hierdurch nicht berührt, und wir kommen darauf später noch zurück.

Die Untersuchungen nach der Natur des sogenannten Antikörpers im Krankenserum bei der Wassermannschen Reaktion sind vorläufig viel weniger ergebnisvoll, als die Untersuchungen über das Antigen.

Fassen wir zusammen, was über die Natur dieser Substanz bekannt ist, wobei wir nur das experimentell Begründete erwähnen und Hypothesen betreffend die Natur des Ambozeptors unberücksichtigt lassen.

Zuerst seien die Tatsachen gebracht, die dafür sprechen, daß die reagierenden Stoffe kolloidaler Natur sind, was also mit der Erklärung der Wassermannschen Reaktion als einer gegenseitigen Kolloidbeeinflussung im Einklang stehen würde.

Gross-Volk und R. Bauer-Hirsch zeigten, daß die Wassermannsche Reaktion an die „Globulinfraktion" des Serums gebunden ist. Sie dialysierten Serum gegen destilliertes Wasser und konnten mit den im Dialysierschlauch ausfallenden Eiweißkörpern die Wassermannsche Reaktion ausführen; dasselbe wiesen sie für die auf gleiche Weise aus dem eiweißhaltigen Harne Luetischer mit positiver Blutreaktion abgetrennten Körper nach.

Diese Versuche sind deshalb bedeutungsvoll, weil durch sie überhaupt erst experimentell bewiesen wurde, daß der reagierende „Ambozeptor" nicht dialysabel, d. h. ein kolloidaler Körper ist. Was nun die Zugehörigkeit des Ambozeptors zur Globulinfraktion betrifft, so scheint uns die Frage noch offen zu stehen. Von den im Liquor bei Dialyse ausfallenden Eiweißkörpern ist der eine Teil von Globulinnatur, der andere besteht aus Nukleoproteiden; ob einer der beiden Eiweißkörper allein zur Wassermannschen Reaktion genügt, oder ob beide daran beteiligt sind, ist bisher noch nicht entschieden. Außerdem wird von manchen Autoren auch eine Beteiligung von Lipoiden behauptet; Lipoide allein können zwar sicher nicht den Ambozeptor bilden, aber es könnte sich eventuell um Lipoideiweißverbindungen handeln.

Klausner, auf dessen Ausflockungsreaktion wir für die Erklärung der Wassermannschen Reaktion nicht eingingen, weil ihr unspezifischer Charakter wohl als erwiesen gelten kann, veröffentlichte in neuester Zeit, daß die Präzipitation mit destilliertem Wasser nicht durch Globulinvermehrung bedingt sei, sondern durch eine Lipoidzunahme, und zwar begründet er dies damit, daß mit Aether extrahierte Luesseren die Ausflockung nicht mehr zeigen. In einem gewissen Zusammenhang damit steht der Befund von Pick-Pribram, daß ätherextrahierte Luesseren beträchtliche Eigenhemmung zeigen. Gegen diese Beziehungen des Ambozeptors zu Lipoid-Solventien sprechen aber die Befunde von Massini, der die reagierenden Stoffe mit Petroläther nicht extrahieren konnte.

Ein gewisser Zusammenhang zwischen Lipoiden und Luesambozeptor scheint andererseits aber dadurch gegeben, daß Wolfsohn zeigte, daß nach Veronal-Morphium-Skopolamin-Aethernarkose in 22 Proz. der Fälle eine positive, rasch vorübergehende Reaktion eintritt. Wolfsohn & Reicher, die zu gleichen Ergebnissen kamen, nehmen eine vermehrte Lipoidausschwemmung im Blut während der

Narkose an. Doch fehlen hierüber Untersuchungen an größerem Material von anderer Seite.

Im gewissen Gegensatze dazu stehen wieder die Befunde von Craig, Nichols und Bough, daß nämlich eine stark positive Wassermannsche Reaktion nach starkem Alkoholgenuß (Biergenuß) vorübergehend negativ werden kann. Die Methoden der Herstellung lipoidfreier Sera für die Anstellung von Immunitätsreaktionen können leider noch nicht als einwandsfrei angesehen werden, so daß eine exakte Entscheidung nach der Frage der Beteiligung von Lipoiden an der Beschaffenheit des Ambozeptors heute noch nicht gegeben werden kann. Jedenfalls muß betont werden, daß kein Beweis für die Lipoidnatur des Ambozeptors existiert, die experimentellen Tatsachen sprechen mehr für Eiweißkörper, die Annahme von Lipoideiweißverbindungen ist zwar nicht widerlegt, aber in ihrer Bewertung doch lediglich als Hypothese aufzufassen.

Von sonstigen Eigenschaften des Ambozeptors ist noch bekannt, daß er sich an Organzellen, nicht aber an Bakterienemulsionen verankern läßt, woraus Toyosumi schließt, daß es sich um echte Antikörper gegen Organzellstoffe handelt. Die Antikörpernatur leugnet Mutermilch auf Grund der Tatsache, daß die Luesambozeptoren nicht dialysabel sind, während echte Antikörper durch Kollodiumsäckchen dialysieren sollen, doch wären auch hierfür noch weitere Versuche nötig.

Die Luesambozeptoren werden durch Hitze, nicht aber durch Kälte zerstört.

Außer diesen Befunden, die über die eigentliche Natur des Ambozeptors wenig besagen, müssen wir noch auf die Hypothese Brucks eingehen. Bruck sagt: „Die Beobachtung, daß durch die Narkose positive Reaktion des Serums entsteht, und die Erfahrung, daß auch in der Agone bzw. in der Leiche Stoffe ins Blut treten, die zusammen mit normalen Organextrakten wie Syphilissera Komplement binden, spricht meines Erachtens deutlich dafür, daß wir die Autoantikörperhypothese fallen lassen und vielmehr einen direkten Uebertritt von Substanzen aus den Organen in das Blut annehmen müssen, die befähigt sind, im Verein mit normalem Organextrakt Komplement zu binden. Was das für Substanzen sind, lasse ich vorerst dahingestellt."

Bruck glaubt also, daß eine Möglichkeit einer auftretenden positiven Reaktion dadurch gegeben ist, daß gelöste Organsubstanzen ins Blut treten, daß dies bei der gewöhnlichen Wassermannschen Reaktion stets der Fall sei, ist damit natürlich keineswegs erwiesen.

Es würde sich hier also um den Uebertritt von Stoffen ins Blut handeln, die den Normalextrakten nahe verwandt sind. Es läßt sich aber der Einwand erheben, daß diese vorübergehenden Reaktionen (die eigentliche Wassermannsche Reaktion unterscheidet sich durch ihre lange Dauer ganz wesentlich) durch Uebertreten von Stoffen ins Blut bedingt sind, die gar nichts mit dem Luesambozeptor zu tun haben, sondern als Normalantigen fungieren. Reagieren doch Normalseren mit größeren Antigendosen auch positiv, um eine derartige Vermehrung der antigen wirkenden Substanzen könnte es sich hier also handeln. Es könnte hierbei die Möglichkeit gegeben sein, daß durch die Narkotika, die Lipoidsolventien darstellen, vorübergehend ein bestimmtes Quantum „Normalextrakt" ins Serum übertritt, das

sich zu der gewöhnlich gebrauchten Extraktdose hinzuaddiert, so daß die zulässige Extraktdose, mit der Normalseren negativ reagieren, überschritten wird.

Eine ähnliche Ansicht betreffs der Beziehung autolytischer Vorgänge zur Wassermannschen Reaktion, allerdings in ganz anderer Richtung, spricht Gennerich im Anschluß an Weil & Braun aus. Weil & Braun sind der Ansicht, daß bei Syphilis ebenso wie bei anderen Erkrankungen durch Gewebszerfall eiweißartige Körper die Bildung von Autoantikörpern veranlassen, und diese Reaktionsstoffe das Auftreten einer positiven Wassermannschen Reaktion bedingen, die Mitbeteiligung irgendeines spezifischen Faktors leugnen sie vollkommen ab. Die Autoren stützen sich teils auf eine Analogie bei der Distomiasis der Schafe, wobei es zu einem Zerfall von Leberzellen kommt und dadurch das Serum die Eigenschaft gewinnt, Leberextrakte zu präzipitieren und mit ihnen Komplement zu binden. Eine weitere Stütze suchen diese Autoren in der von ihnen gefundenen Tatsache, daß die meisten eiweißpräzipitierenden Seren mit alkoholischen Organextrakten Komplementbindung geben, was übrigens von anderer Seite bestritten wird. Besonders verweisen diese Autoren auf das Auftreten von unspezifischen Wassermannschen Reaktionen bei Erkrankungen, die mit Gewebszerfall einhergehen, doch dürften diese Befunde inzwischen wohl allgemein als widerlegt angesehen werden.

Gennerich erklärt die Reaktion als fermentativen Vorgang, abhängig von dem Zerfall der syphilitischen kleinzelligen Infiltrationen. Gennerich stimmt also im Punkte der Autolyse mit Weil & Braun und Bruck überein, nur stammen die autolysierten Stoffe nach ihm aus der luetischen Infiltrationszelle. Eine ähnliche Anschauung gewinnt Thomsen im Anschluß an seine Untersuchungen über die Wassermannsche Reaktion in der Frauenmilch. Er nimmt an, daß durch Zerfall erkrankter Zellen Stoffe gelöst und danach der Milch oder dem Blut beigemengt werden, wo sie den positiven Ausfall der Wassermannschen Reaktion bedingen. In gewisser Beziehung nähert Gennerich sich den Bergelschen Anschauungen über die Rolle der fettspaltenden Lymphocyten für die Wassermannsche Reaktion, wenigstens weist er auf die Zellen hin, die fettspaltende Wirkung ausüben könnten. Daß Lueslymphocyten fettspaltend wirken, davon konnten wir uns (Lange) selbst an gewaschenen Rundzellen aus Lumbalflüssigkeit eines Paralytikers überzeugen. Trotzdem ist die rein fermentative Erklärung der Wassermannschen Reaktion unseres Erachtens aus den schon angeführten Gründen nicht gut möglich.

Für seine zweite Behauptung, daß nämlich die Wassermannsche Reaktion in Beziehung zur Autolyse syphilitischer Infiltrationszellen stehe, führt Gennerich keine experimentellen Beweise an, außer der Tatsache, daß in Primärfällen die positive Reaktion entsprechend der Entwickelung des syphilitischen Folgezustandes auftritt, und daß unter dem Einfluß der Behandlung eine negative in eine positive Reaktion umgewandelt werden kann. Doch lassen diese Tatsachen auch eine andere Deutung zu, z. B. direkte Wirkung auf die Spirochäten, in dem Sinne, daß Endotoxine frei werden. Wir sind hierauf näher eingegangen, weil wir (Lange) Befunde erheben konnten, welche die Anschauung, daß die sogenannten Luesambozeptoren aus den syphilitischen Infiltrationszellen stammen, auf andere Weise zu stützen imstande sind.

Unsere Untersuchungen umfaßten die Prüfung von Lumbalflüssigkeiten Luetischer auf Wassermannsche Reaktion und die übrigen Reaktionen. Untersuchungen über den Chemismus der Wassermannschen Reaktion lassen sich viel leichter im Liquor als im Blutserum ausführen, weil erstens der Eiweißgehalt normaler Liquoren fast gleich Null ist, und weil zweitens die Wassermannsche Reaktion im luetischen Liquor kein isoliertes Phänomen ist, wie im Serum, sondern neben ihr stets andere spezifische Veränderungen einhergehen.

Als Haupttatsache ist hervorzuheben, daß die Wassermannsche Reaktion im Liquor entsprechend der ersten Angabe von A. Wassermann & F. Plaut autochthon ist, d. h. die reagierenden Körper werden an Ort und Stelle gebildet und die Wassermannsche Reaktion im Liquor ist vollkommen unabhängig von der Reaktion im Blutserum. Dies wird dadurch erwiesen, daß einerseits bei Fehlen anderer spezifischer Veränderungen im Liquor, wie vermehrter Eiweißgehalt, Lymphocytose etc. die Wassermannsche Reaktion stets negativ ausfällt, mag auch die Reaktion im Blute noch so stark positiv sein. Andererseits liegt das Verhältnis bei Hirnlues (wir [Lange] fassen den Begriff „Hirnlues" hierbei im biologischen Sinne, i. e. spezifische Veränderungen im Liquor, ohne daß bereits ausgesprochene klinische Symptome vorhanden sind) in vielleicht 30—40 Proz. der Fälle so, daß der Liquor mehr oder weniger stark positive Reaktion zeigt bei völlig negativem Serumbefund. Der positiven Wassermannschen Reaktion im Liquor gehen nun, wie schon erwähnt, andere Befunde stets in absolut gesetzmäßiger Weise parallel: Gesamteiweißvermehrung — Nonne-Appeltsche Reaktion — Lymphocytenvermehrung — Goldreaktion. Wir verstehen unter letzterer die Tatsache, daß ein luetischer Liquor mit einer kolloidalen Goldlösung innerhalb einer bestimmten Verdünnungsgrenze das Goldsol ausfällt. Die quantitativen Beziehungen zwischen diesen verschiedenen Reaktionen liegen so, daß die Gesamteiweißbestimmung (Alkoholausfällung — Essbach — Kochen + Trichloressigsäure) auch im normalen Liquor schon geringe aber konstante Werte gibt. Die Lymphocytose im normalen Liquor ist als negativ zu bezeichnen, da sich nur vereinzelte Zellen finden, ebenso geben Nonne und Goldreaktion im normalen Liquor negativen Ausfall. Bei geringen pathologischen Veränderungen (z. B. Lues) findet sich zuerst eine leichte Vermehrung des Gesamteiweißes, des Lymphocytengehaltes und leichte Goldreaktion, dann auch minimale Trübungen bei Halbsättigung mit Ammonsulfat. Erst wenn diese Reaktionen insgesamt eine gewisse Stärke, die vom normalen Befund bereits erheblich differiert, erreicht haben, kann man eine positive Wassermannsche Reaktion im Liquor erwarten; unterhalb eines gewissen Stickstoffwertes ist die Wassermannsche Reaktion im Liquor nie positiv. Es besteht auch für alle verschiedenen Grade (mit vereinzelter Ausnahme) krankhafter Veränderungen stets ein genauer Parallelismus zwischen Gesamteiweiß, Lymphocytose, Nonne, Gold und Wassermannscher Reaktion. Der Eiweißgehalt, dessen Minimum eben zu einer positiven Wassermannschen Reaktion genügt, in Stickstoff ausgedrückt, ist ziemlich konstant (0,4 mg N im Kubikzentimeter).

Der ursächliche Zusammenhang zwischen Lymphocytose, Eiweißvermehrung und Wassermannscher Reaktion wurde zuerst durch folgende Verhältnisse wahrscheinlich gemacht: gelegentlich der fort-

laufenden Untersuchung der Lumbalflüssigkeiten Paralytischer und hereditär-luetischer Kinder, die versuchsweise mit intralumbalen Salvarsaninjektionen (Wechselmann) behandelt wurden, fand sich, daß z. B. nach der ersten Injektion, wenn die zweite Punktion in passendem Zeitabstande gemacht wurde, eine Steigerung sämtlicher Eiweißreaktionen und der Wassermannschen Reaktion zu konstatieren war, bei einer gleichzeitigen Verminderung der Lymphocyten.

Hiermit schien also der Anfang gegeben zu einer Erklärung sowohl der Wassermannschen Reaktion überhaupt als auch besonders der Einwirkung spezifischer Heilmittel auf luetische Krankheitsherde und auf die Wassermannsche Reaktion. Es ist nach diesen Befunden möglich, daß Salvarsan die luetische Infiltrationszelle zum Zerfall bringt, entweder direkt oder auf dem Umwege der Spirochätenbeeinflussung, und daß das gelöste Zelleiweiß die Wassermannsche Reaktion hervorruft. Das gleiche gilt wahrscheinlich analog für die Infiltrationszellen luetischer Effloreszenzen am übrigen Körper, da sich auch hier ähnliche Verhältnisse finden, die sich nur nicht so leicht wie im Liquor durch Autopsie in ihren fortlaufenden Veränderungen verfolgen lassen. Die Wassermannsche Reaktion im Blutserum erfährt fast ebenso regelmäßig eine Steigerung nach Beginn der Salvarsantherapie, besonders deutlich ist dies, wenn nach einer Erstinjektion Herxheimersche Reaktion eintritt. Diese Reaktion ist der Ausdruck einer besonders wirksamen Beeinflussung luetischer Effloreszenzen; Exantheme, die derartig reagierten, heilen ganz besonders schnell ab. Man muß sich demnach vorstellen, daß hierbei ebenso wie im Liquor die Infiltrationszellen aufgelöst werden, die gelösten Eiweißstoffe oder deren Spaltprodukte ins Serum übertreten (Albumosennachweis) und eine Verstärkung der positiven Wassermannschen Reaktion verursachen. Die Herxheimersche Reaktion kann also als rapider Zerfall der luetischen Infiltrationszellen aufgefaßt werden; ob eine Vernichtung der Spirochäten dazu Veranlassung gibt oder umgekehrt die aufgelösten Zellen die Spirochäten erst beeinflussen, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Auf die Fälle von Verstärkung der Wassermannschen Reaktion nach Salvarsantherapie ist besonders durch Gennerich die Aufmerksamkeit gelenkt worden, aber schon vorher hat Lange darauf für tertiäre Fälle hingewiesen.

Wenn man nun das Entstehen der positiven Wassermannschen Reaktion durch Auflösung syphilitischer Infiltrationszellen bedingt auffaßt, läßt man sich zuerst leicht verleiten, demzufolge das Wesen der Wassermannschen Reaktion als — schlechthin gesagt — unspezifisch im Sinne der Immunitätslehre aufzufassen; dies verhält sich aber keineswegs so, wovon wir uns durch weitere Versuche überzeugen konnten.

Wenn man die Verhältnisse in pathologisch veränderten Liquoren betrachtet, so zeigt sich in gewissen Punkten eine auffällige Uebereinstimmung zwischen Lues und Tuberkulose, bei beiden findet sich parallel verlaufend Eiweißvermehrung, Nonne und Lymphocytose; die Lymphocyten bei Tuberkulose sind morpohlogisch in keiner Weise von denen bei Lues zu unterscheiden. Trotzdem aber ist das im Liquor gelöste Eiweiß bei beiden Erkrankungen durchaus different; es finden sich chemische Unterschiede, die allerdings noch nicht so genau festgestellt sind, um darauf eine exakte

Differentialdiagnose aufzubauen (wir erinnern nur an den differenten Fibrinogengehalt), besonders aber die Goldreaktion zeigt, daß es sich um differente Eiweißkörper oder vielmehr Mischungen solcher handelt. Da man nun annehmen muß, daß das im Liquor gelöste Eiweiß aus den zerfallenen Zellen entstanden ist, so muß man sich auch mit der Annahme vertraut machen, daß die Lymphocyten bei Lues und Tuberkulose biologisch chemisch differente Gebilde sind. Bei reiner tuberkulöser Meningitis, auch bei den stärksten Graden eiteriger Meningitis (beide Formen zeigen viel höhere Eiweißwerte als sie jemals bei Paralyse erreicht werden) findet sich nun niemals eine positive Wassermannsche Reaktion, selbst bei Verwendung größter Liquormengen (500 Proz.).

Wir haben nun aber zweimal nachweisen können (Lange), daß man mit dem durch Auflösen gewaschener luetischer Liquorlymphocyten erhaltenen Eiweiß eine positive Wassermannsche Reaktion erhalten kann, bei annähernd gleichem Eiweißgehalt aus Tuberkuloselymphocyten dagegen nicht. Diesen Versuchen läßt sich, abgesehen davon, daß sie nur zweimal möglich waren, allerdings entgegenhalten, daß die Lymphocyten eventuell den Ambozeptor aus der Lumbalflüssigkeit in sich aufgenommen haben, so daß wir vorläufig anstehen, diese Ansicht des Entstehens der positiven Wassermannschen Reaktion aus zerfallenen spezifischen Infiltrationszellen bereits als voll bewiesen zu erachten.

Ueberblicken wir die vorstehend gegebenen Theorien über das Zustandekommen der Wassermannschen Reaktion, so sehen wir, daß die Hauptursache des Dunkels dieses Phänomens für alle Autoren in dem unter Wassermanns Leitung von Porges und G. Meier erhobenen Befunde liegt, daß normale alkoholische Organextrakte, also sogenannte Lipoide, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit Luesserum als Antigen brauchbar sind, d. h. die Wassermannsche Reaktion geben. Vor allen Dingen möchten wir aber darauf hinweisen, daß die Tatsache, daß das Serum mit sogenannten normalen alkoholischen Extrakten eine Komplementbindung gibt, nicht auf Lues beschränkt ist, sondern daß ebenso die Lepra, Malaria, Frambösie, Recurrens und Trypanosomenkrankheiten diese Reaktion ergeben, ja sogar prozentual bedeutend öfter als mit dem alkoholischen Extrakt aus syphilitischen Organen. Noch auffallender ist der Unterschied des sogenannten Normalextraktes gegenüber demjenigen aus syphilitischen Organen, wenn man mit wässerigem Extrakt arbeitet. Ganz besonders zeigt sich dies bei Scharlach, wo man nach Angabe einer Reihe von Autoren auf der Höhe der Krankheit mit alkoholischem Normalextrakt in einem beträchtlichen Prozentsatz Komplementbindung erhält, nach den Untersuchungen von G. Meier aber mit wässerigen spezifischen Extrakten niemals und auch mit alkoholischen spezifischen Extrakten nur ganz ausnahmsweise (s. später). Es liegen also die Verhältnisse so, daß es Krankheiten gibt, die mit normalen alkoholischen Extrakten häufig, mit alkoholischen Extrakten aus syphilitischen Organen entweder gar nicht oder nur in vereinzelten Fällen die Wassermannsche Reaktion geben. Demgegenüber verhalten sich die luetischen Sera gerade umgekehrt, indem, wie man sich überzeugen kann, sogenannte Grenzfälle häufiger mit spezifischen alkoholischen Extrakten und weitaus am häufigsten und besten nach überein-

stimmender Angabe aller Autoren, mit wässerigen Extrakten aus syphilitischen Organen die Wassermannsche Reaktion ergeben. So lange nun die Tatsache nicht bekannt war, daß syphilitische Sera auch mit normalen Lipoiden reagieren, sondern man entsprechend der Originalangabe nur mit dem wässerigen Extrakt aus syphilitischen Organen arbeitete, war die Ansicht, daß es sich bei dieser Seroreaktion, analog anderen Infektionskrankheiten, um Antikörper handle, allgemein anerkannt. Erst das Novum der normalen Lipoide schien für viele Autoren mit der Annahme eines Antikörpers und besonders eines spezifischen nicht vereinbar. Indessen nicht ganz mit Recht, indem schon A. Wassermann & Citron darauf hinwiesen, daß es irrig ist, unter Antikörper stets nur eine Substanz zu verstehen, die eine richtige Gegensubstanz gegen ein körperfremdes Agens (Antigen) darstellt. Vielmehr ist als Antikörper jede Substanz im Serum aufzufassen, worauf ebenfalls A. Wassermann & Citron l. c. bereits hinwiesen, welche imstande ist, ein Molekül physikalisch-chemisch zu verändern. Noch deutlicher erläuterte A. Wassermann speziell für die Verhältnisse bei Lues diese Dinge in einer ausführlichen Diskussionsbemerkung (Berl. med. Gesellschaft 1910); er wies darauf hin, daß der Organismus für Moleküle, die er infolge ihrer Größe durch seine Exkretionsorgane nicht ausscheiden kann, nur einen Weg zur Entfernung übrig hat, nämlich den des Abbaues. A. Wassermann betonte auch, daß es dabei keinen Unterschied ausmache, ob diese Moleküle von außen eingedrungen, d. h. körperfremd sind, oder ob sie aus irgendwelchen Ursachen im Körper entstanden sind, es genügt, daß sich Moleküle in einer Form oder einer Quantität im Blute oder in Körperflüssigkeiten befinden, wie sie normalerweise nicht dahin gehören. Auch für diese nicht physiologischen körpereigenen Moleküle muß der Organismus abbauende, fermentative Substanzen bilden, welche biologisch die gleiche Funktion und wohl auch den gleichen Bau haben wie diejenigen, welche gegen körperfremde (Infektionsstoffe) gebildet werden und die wir seit langem als Antikörper bezeichnen. Diese Produktion fermentativer Substanzen kann sich indessen nicht auf Moleküle von Eiweißcharakter beschränken, sondern muß seitens des Organismus ebenso in Kraft treten, wenn Moleküle lipoider Art durch Zellzerfall in Körperflüssigkeiten kommen, wohin sie normalerweise in dieser Quantität nicht gehören. Es muß also auch „Antikörper" in dem obigen, allgemein gefaßten Sinne gegen lipoide Moleküle geben (s. oben Citron & Reicher, sowie Bergel), und diese müssen überall da sich bilden, wo durch irgendeinen pathologischen Vorgang derartige aphysiologische lipoide Moleküle auftreten. Die Versuche von A. Wassermann & Citron, mittels der Komplementbindung derartige Antikörper gegen Lipoide nachzuweisen, gelangen nicht, diese Technik ist hierfür ungeeignet. Später ist es dann L. Michaelis & Rona gelungen, in der Veränderung der Oberflächenspannung eine Methode zu finden, um das Vorhandensein von Lipasen (Antikörper gegen Lipoide) nachzuweisen. (Dieses Prinzip ist in der Meiostagminreaktion durch Ascoli auch für die praktische Serodiagnostik der Syphilis nutzbar zu machen versucht worden, aber mit praktisch ungenügendem Erfolge (s. später).

Wenn wir das hier Gesagte auf die seitens der Praxis bei der Serodiagnostik der Lues erhobenen Befunde anwenden, so gibt es für die Tatsache, daß das Serum von Luetikern sowohl mit normalen

als mit spezifischen Extrakten Komplementbindung gibt, die Möglichkeit der Erklärung, daß im Verlaufe der Lues zwei Gruppen von Molekülen in den Körpersäften auftreten, die normalerweise nicht dahin gehören, und welche demgemäß der Organismus mittels „Antikörpern" abbauen muß; das sind erstens die Moleküle der Spirochäten, also das ätiologische körperfremde Agens, und zweitens die infolge der Wirkung der Spirochäten auf die Körperzellen und dadurch bedingten Zerfall derselben auftretenden Zerfallsprodukte lipoider Natur, das endogene aphysiologische Molekül. Ob nun diese Zerfallsprodukte von allen möglichen Zellen geliefert werden können, oder vielleicht, worauf die Befunde von Thomsen und Lange (siehe oben) hindeuten, nur von Leukocyten, speziell Lymphocyten unter dem Einflusse der Spirochäten, bleibe dahingestellt. Diese soeben gegebene Anschauung würde zwanglos eine große Zahl von Erfahrungen bei der Serodiagnostik der Syphilis erklären. Es wäre dann verständlich, weshalb eine Anzahl von Krankheiten, besonders fieberhafte Infektionskrankheiten, wie z. B. Scharlach, aber auch fiebernde Tuberkulöse mit dem alkoholischen Extrakt aus normalen Organen, also mit Zelllipoiden, eine ähnliche Reaktion geben wie die Lues, einfach deshalb, weil auch bei diesen Krankheiten ein Auftreten von aphysiologischen Lipoiden infolge Zellzerfalls die Bildung von lipoidabbauenden Substanzen im Serum zur Folge hat. Es wäre also dann die Reaktion mit alkoholischen Normalextrakten nichts weiter als der Nachweis vom Vorhandensein lipoider Körper, wie sie bei Zellzerfall (s. oben) frei werden. Es wäre dann aber auch erklärt, weshalb der wässerige Extrakt aus luetischen Organen so viel spezifischer ist. Diese Erklärung würde darin liegen, daß in den wässerigen Extrakt aus syphilitischen Organen natürlicherweise Zelllipoide in weit geringerer Menge übergehen als in den Alkohol, während die spezifischen Leibessubstanzen der Spirochäten als proteidartige Substanz ins Wasser übergehen. Die Reaktion mit wässerigem Extrakt würde also, abgesehen von den in Form von Emulsion oder Seifen mit übergegangenen geringeren Mengen Organlipoiden eine ätiologische Reaktion sein, in der Mitte zwischen ihm und dem alkoholischen Normalextrakt stände der alkoholische Extrakt aus syphilitischen Organen. Mit dieser Gruppierung stimmt nun auch nach der Erfahrung im Wassermannschen Laboratorium die Spezifizität und Sicherheit der Reaktionsergebnisse der genannten Antigenarten in der Praxis überein.

Nach dieser Auffassung würde es sich beim Zusammenbringen von Serum eines Syphilitikers mit Antigen um einen Vorgang handeln, der sich aus zwei Akten, und zwar einem physikalischen und einem chemischen, zusammensetzt. Der physikalische beruht darin, daß im Momente der Mischung die in dem Serum enthaltenen spezifischen kolloidalen Moleküle mit den im Antigen befindlichen zusammentreten. Dieser Vorgang hat aus rein physikalischen Gründen zur Folge, daß gleichzeitig vorhandenes Komplement mit an den Komplex herantritt. Dies stimmt mit den oben erwähnten Seligmannschen Befunden über die Bindung des Komplements beim Zusammentritt zweier Kolloide überein. Der zweite Akt besteht darin, daß nun das auf diese Art und Weise verankerte Komplement seine abbauende fermentative Wirkung auf das in dem Komplex enthaltene Antigen ausübt. Bei der Wassermannschen Reaktion bestimmen wir nur den ersten, d. h.

den rein physikalischen Akt des Vorganges, während wir für den zweiten, d. h. die chemische Wirkung des nunmehr auf dem Molekülkomplex verankerten Komplementes eine genügend sichere Methodik noch nicht besitzen; denn, wie oben erwähnt, scheinen diejenigen Methoden, welche den fermentativen Abbau des Antigens direkt nachzuweisen versuchen (Citron & Reicher), noch keine zwingenden Resultate ergeben zu haben.

Die soeben auseinandergesetzte Hypothese nimmt demnach eine Mittelstellung zwischen den oben erörterten, rein physikalischen, bzw. rein chemischen fermentativen Hypothesen ein.

IV. Die Modifikationen der Wassermannschen Originaltechnik.

Bald nach der Bekanntgabe der Wassermannschen Reaktion und ihrer Einführung in die Praxis wurden zahlreiche Modifikationen der Originaltechnik veröffentlicht. Die Entwicklung in dieser Richtung ist insofern von Interesse, als anfangs hauptsächlich Methoden auftauchten mit der Tendenz, die ursprüngliche Technik zu vereinfachen. Von diesen sogenannten vereinfachten Methoden ist man aber bald ziemlich allgemein zurückgekommen, und die neuere Richtung in den Modifikationen der Originaltechnik bezweckt ganz im Gegenteil keine Vereinfachung, sondern eine Verfeinerung der subtilen Technik bis zur äußersten Empfindlichkeit.

Bei Besprechung der Modifikationen der Wassermannschen Reaktion muß ein Punkt vorausgeschickt werden, der bisher nicht allgemein genügend berücksichtigt wurde, das ist die Art und Weise, wie zwei Methoden in Parallelversuchen miteinander verglichen werden können. Es gibt selbstredend Methoden, die mehr positive Resultate ergeben können als die ursprüngliche Originalmethode, diese Methoden aber ohne weiteres als Verfeinerung der Originalmethode gegenüber anzusehen, währe ebenso irrig, wie das umgekehrte Verfahren, sämtliche positive Reaktionen, die bei Originaltechnik negativ erhalten werden, als falsch hinzustellen. In der Literatur ist das Testobjekt bei dem Vergleiche stets das „sicher nicht luetische Serum". — Der Begriff des „sicher nicht luetischen" Patienten muß aber sehr cum grano salis aufgefaßt werden. In dieser Beziehung hat gerade die praktische Anwendung der Wassermannschen Reaktion selbst zu einer Umwälzung in den Vorstellungen betreffs der Häufigkeit der Lues geführt. — Nachdem man die Reaktion seit ca. 6 Jahren verwendet, wundert man sich nicht mehr darüber, daß z. B. auf inneren Abteilungen großstädtischer Krankenhäuser 15—20 Proz. aller Patienten positive Wassermannsche Reaktion zeigen, im Anfangsstadium der Reaktion hätte man daraus mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Unzuverlässigkeit der Reaktion geschlossen; heutzutage ist man an derartige Zahlen schon mehr gewöhnt. Auf großen Luesabteilungen kann man sich sehr leicht überzeugen, daß es eine immens große Zahl von Patienten mit latenter Lues gibt, die von ihrer Infektion nicht nur nichts zu wissen brauchen, sondern sogar nichts wissen können. Die Anamnese ist eben sowohl in positiver als in negativer Richtung ein Hilfsmittel, dessen Bedeutung früher zu hoch eingeschätzt wurde, von dessen relativer Wertlosigkeit man sich jetzt aber nach Auffindung objektiver biologischer diagnostischer Methoden immer mehr überzeugt. Was andererseits die klinische Untersuchung be-

trifft, so findet man selbstverständlich sehr viele Luetiker, an denen man keine sicheren Zeichen von Lues mehr findet. Die Zeit, während der man klinisch bei einem Patienten die Diagnose auf Lues mit Sicherheit feststellen kann, ist eben verschwindend kurz im Verhältnis zu der Zeit, während welcher das Virus noch als aktiv anzusehen ist, klinische Anzeichen aber nicht zu konstatieren sind. Eine absolut mathematisch exakte Methode, eine Technik mit einer anderen zu vergleichen gibt es also nicht, ausschlaggebend ist immer nur die Erfahrung, die ein Kliniker an großem Material mit zwei verschiedenen Methoden macht, wobei dem subjektiven Ermessen noch immer ein unkontrollierbarer Spielraum zugemessen bleibt.

Wenden wir uns nun zur Besprechung der wichtigsten vorgeschlagenen Modifikationen, so sind die Techniken von R. Müller und Weidanz, deren Prinzip nur durch die Verwendung kleinster Flüssigkeitsmengen von der Originaltechnik abweicht, nicht eigentlich hinzuzurechnen. Der Wert eines derartigen Verfahrens ist praktisch nicht hoch anzuschlagen, da die Wassermannsche Reaktion sich heutzutage beim Publikum schon derart eingebürgert hat, daß man kaum auf einen Widerstand gegen eine Venenpunktion stößt. Andererseits ist die Fehlermöglichkeit bei Abmessen kleiner Flüssigkeitsmengen gesteigert.

Das Müllersche Verfahren unterscheidet sich von dem nach Weidanz dadurch, daß hier die Reagentien nicht in kalibrierten Pipetten abgemessen, sondern daß die Quanten durch Zählen von Flüssigkeitstropfen abgemessen werden; dies Verfahren scheint theoretisch bedenklich, denn einmal differieren die Größen der Tropfen der Serumverdünnung sehr stark von denen einer alkoholischen Extraktverdünnung, so daß die Volumina bei der gleichen Tropfenzahl ganz erheblich differieren. Dieser Umstand könnte allerdings in Rechnung gezogen und durch eine — wenn auch sehr mühsame — Umrechnung ausgeglichen werden. Anders ist es dagegen mit der variablen Tropfengröße der gleichen Substanz, die ganz erheblichen Schwankungen unterworfen ist je nach der Temperatur, der Ausflußöffnung der Pipette und der mehr oder weniger senkrechten Haltung derselben, dies sind alles Verhältnisse, die nicht konstant zu gestalten sind und zu Fehlerquellen führen können, ohne den entsprechenden praktischen Vorteil zu bieten.

Diese Bedenken berücksichtigt mehr das Verfahren nach Weidanz, wobei die Volumina in der gleichen, auf relatives Maß geaichten Kapillarpipette abgemessen werden; die Nachteile dieses Verfahrens liegen aber erstens in der größeren Fehlermöglichkeit beim Abmessen derartig kleiner Quanten, zweitens muß für alle Reagentien die gleiche Pipette benutzt werden, drittens macht sich die große Zerbrechlichkeit dieser Kapillarpipetten äußerst unangenehm bemerkbar. Zusammenfassend läßt sich daher über die Verfahren von R. Müller und Weidanz sagen, daß sich mit ihnen von sehr geübten Untersuchern eventuell befriedigende Resultate erzielen lassen, daß aber andererseits die Technik durch sie sicher nicht vereinfacht wird.

Nach Vorwegnahme dieser beiden Methoden, die, wie gezeigt, als Modifikationen kaum anzusprechen sind, lassen sich die übrigen Aenderungsvorschläge gruppieren, je nach der Art des veränderten Reagens. Denn es gibt nicht ein Reagens, eingerechnet das zu untersuchende Patientenserum, dessen Anwendung nicht verschiedene Autoren in verschiedener Art vorschlagen.

Die Bauersche Modifikation beruht auf der, übrigens schon von Wassermann, A. Neisser & Bruck betonten Tatsache, daß im menschlichen Serum Normal-Ambozeptoren gegen Hammelblut vorhanden sind, die in einem großen Prozentsatz die Zugabe von Immun-(Kaninchen-)Ambozeptor gegen Hammelblut unnötig machen. Nun ist dies aber keineswegs bei allen menschlichen Seren der Fall. Bei über 20 Proz. der Seren von Erwachsenen genügt der Gehalt an Normalambozeptoren nicht, um 1 ccm 5-proz. Hammelblutaufschwemmung völlig zu lösen. Infolgedessen muß bei einem großen Teile der menschlichen Sera, und besonders bei allen Seren von Neugeborenen und Lumbalflüssigkeiten doch noch künstlicher Ambozeptor zugesetzt werden. Die Absicht Bauers ist, den bei der Originalmethode vorhandenen starken Ueberschuß an Ambozeptor zu vermeiden, um die Reaktion dadurch empfindlicher zu machen. Abgesehen davon, daß dieses Ziel sich bequemer durch genaue Titration und Verminderung des Komplements erzielen läßt (s. später), kommen für alle diese sogenannten empfindlicheren Methoden die Gefahren der Fehldiagnose besonders in Händen Ungeübter in Frage, auf die im Kapitel der Originalmethode schon hingewiesen ist.

In diesem Zusammenhang kann auch die Modifikation von Brieger & Renz erwähnt werden, die Kali chloricum an Stelle des Hämolysins setzen wollten. Es stellte sich sehr schnell heraus, daß das Kali chloricum eine überflüssige Zugabe ist, und daß im übrigen die Reaktion unter den gleichen Verhältnissen verläuft wie bei der Bauerschen Modifikation. Dasselbe gilt von der Modifikation von Manoiloff, der Magensaft an Stelle des Hämolysins benutzen wollte.

Die Modifikation nach Hecht besteht darin, daß zum Versuch aktives Menschenserum mit Extrakt ohne Zugabe von Meerschweinchenkomplement gemischt wird und dann Hammelblutkörperchen ohne Kaninchenhämolysin zugegeben werden. Es fällt hier also sowohl das Komplement wie das Hämolysin fort und wird dafür das im aktiven Menschenserum vorhandene Komplement und Normalhämolysin benutzt. Den veränderten Mischungsverhältnissen sucht man durch passende Einstellung der Extrakt- und Hammelblutmengen gerecht zu werden. Das Hammelblut wird in 2-proz. Aufschwemmung gebraucht, die alkoholischen Extrakte in $1^{1}/_{2}$—3-proz. Verdünnung. Eine Probe auf genügende Lösungsfähigkeit des zu untersuchenden Serums geht dem Hauptversuch voraus. Soweit diese Methode mit der Bauerschen Reaktion übereinstimmt, gelten die gleichen Einwände wie gegen diese Methode, dazu kommt aber noch die Verwendung aktiver Sera (s. später). Wenn auch die Möglichkeit zugegeben werden soll, die Hammelblutmenge in einem Versuch so auszutasten, wie dies Brendel & Hugo Müller (über Erfahrungen mit dieser Methode s. das Literaturverzeichnis) tun, daß das hämolytische System richtig eingestellt ist, so ist die Technik so schwierig, daß sie nur für sehr geübte Untersucher erlaubt sein könnte. Andererseits ist ein regulärer Betrieb mit der Wassermannschen Reaktion nur dann zu erzielen, wenn gleichzeitig möglichst viele Seren unter gleichen Verhältnissen untersucht werden, was bei diesen Modifikationen, wo die Inkonstanz der nötigen Bestandteile erst durch Vorversuche beseitigt werden muß und häufig gar nicht völlig beseitigt werden kann, unmöglich gemacht wird.

Die Sternsche Modifikation ist im Prinzip dieselbe wie die nach

HECHT, arbeitet also auch mit aktiven Seren, verwendet aber nur $^{2}/_{5}$ und $^{1}/_{5}$ der bei Verwendung inaktiver Sera vorgeschriebenen Gebrauchsdose des Extraktes und nimmt außerdem 3—4mal soviel Ambozeptor wie die Originalmethode.

M. STERN kommt zur Verwendung des menschlichen Komplements hauptsächlich infolge ungünstiger Erfahrungen mit dem im Frigo aufbewahrten Meerschweinchenkomplement. Die Fixierbarkeit verschiedener Komplemente soll so differieren, daß an einem Tage sämtliche positiv zu erwartenden Reaktionen negativ ausfielen. Derartige Beobachtungen dürften in der ganzen Literatur einzig dastehen, abgesehen davon, daß die Originalmethode stets frisches Komplement vorschreibt (s. Literaturverzeichnis).

TSCHERNOGUBOW hatte schon vor HECHT eine auf dem gleichen Prinzip beruhende Technik angegeben, die aber bei Verwendung 5-proz. Hammelblutkörperchenemulsion auf Schwierigkeiten stieß. Später empfiehlt er als besonders leicht lösbar durch Menschenserum eine 5-proz. Emulsion gewaschener Meerschweinchenblutkörperchen.

Die Modifikation nach NOGUCHI beruht hauptsächlich auf der Verwendung eines hämolytischen Systems mit Menschenblutkörperchen. Wir wollen hier von der Verwendung auf Fließpapier angetrockneter Reagentien und anderen mehr nebensächlichen Aenderungen absehen und uns nur mit dem Grundgedanken, der Verwendung aktiver Sera und von Menschenblutkörperchen anstatt Hammelblut, befassen. NOGUCHI verfährt also so, daß er mit einer Kapillarpipette 1 Tropfen Patientenserum + 1 ccm Blutaufschwemmung (1 Tropfen Patientenblut + 4 ccm 0,85-proz. NaCl) + 0,05 ccm frisches Meerschweinchenserum + 1 Tropfen Antigen zusammengibt, 30 Minuten im Wasserbad bei 37° binden läßt, und dann 2 Einheiten Antimenschenblutambozeptor hinzufügt. Darauf wird noch 2 Stunden bei 37° gehalten und abgelesen. Gegen die Verwendung eines hämolytischen Systems mit Menschenblutkörperchen ist von M. NEISSER & SACHS eingewendet worden, daß es dabei zwischen dem zu untersuchenden Serum und dem nachher zugefügten gegen Menschenblutkörperchen gerichteten Hämolysin zu einer Komplementbindung zu kommen vermag, die falsche Resultate vortäuschen kann. So berechtigt dieser Einwand a priori ist, so bildet diese Möglichkeit in praxi doch keine hervorstechende Fehlerquelle bei der NOGUCHIschen Modifikation.

BOAS wendet gegen das hämolytische System mit Menschenblutkörperchen ein, daß eventuell gelöstes Hämoglobin im Serum des Patienten mit dem Menschenbluthämolysin eine unspezifische Komplementbindung geben könnte, aber auch diese Befürchtung trifft in praxi nicht zu.

Können nun auch die hypothetischen Einwände gegen die Verwendung eines Systems mit Menschenblutkörperchen nicht als stichhaltig angesehen werden, so hat doch die vergleichende Prüfung der NOGUCHIschen Modifikation im WASSERMANNschen Laboratorium durch SLEESWIJK ergeben, daß dieselbe an Zuverlässigkeit der Originalmethode nachsteht. (Ueber weitere Erfahrungen mit dem NOGUCHIschen Verfahren s. das Literaturverzeichnis.)

Die soeben kurz besprochenen Modifikationen von HECHT, STERN und NOGUCHI haben als gemeinsames und wichtigstes Merkmal gegenüber der Originalmethode die Verwendung des zu untersuchenden Serums in aktivem, i. e. unerhitztem Zustande gegen-

über den bei 55° inaktivierten Seren der Originalmethode. Die Ursache hierfür liegt in dem Wunsche, die Serodiagnostik der Syphilis möglichst empfindlich zu gestalten. Es ist nun zweifellos, daß bei einer vergleichenden Prüfung ein und derselben Sera im erwärmten und nichterwärmten Zustande in letzterem Falle eine größere Anzahl positiver Reaktionen erfolgt als im ersteren. Eigentlich wäre theoretisch das Gegenteil zu erwarten, indem wir ja mit dem nichterwärmten Serum außer dem im Meerschweinchenserum enthaltenen noch das Plus des im Menschenserum enthaltenen Komplements zufügen. Da nun aber, wie erwähnt, die Erfahrung das Gegenteil ergibt, so bleibt nur der Schluß übrig, daß durch die Erwärmung irgendwelche Veränderungen in dem Serum vor sich gehen, welche nach der Richtung einer Abschwächung zu deuten sind, so daß sie dieses Plus an Komplement nicht nur wettmachen, sondern sogar überkompensieren. Das Nächstliegende in dieser Hinsicht wäre die Annahme, daß die spezifische, für die Reaktion in Betracht kommende Substanz im syphilitischen Serum, mögen wir sie nun Ambozeptor oder lipophile Substanz oder Reagin nach Citron benennen, oder sie als ein in einem bestimmten Gleichgewichtszustand befindliches Kolloid auffassen, abgeschwächt bzw. verändert wird. Diese Ansicht vertreten z. B. Boas und Thomsen. Es wäre immerhin aber auch möglich, daß es sich bei der Erwärmung gar nicht um einen direkten Einfluß auf die spezifische Substanz handelt, sondern daß nur indirekt durch Veränderung der Alkaleszenz des Serums der Unterschied gegenüber den nicht erhitzten Seris hervorgerufen wird. Dafür würden Beobachtungen von Sachs-Altmann sprechen, wonach Zugabe von Säure den positiven Ausfall verstärkt, und man könnte sich denken, daß durch die Erwärmung, entsprechend den Feststellungen von Liebermann und K. Michaëlis, infolge Austreibens von Kohlensäure die (OH') Konzentration im Serum verstärkt wird und dadurch die Alkaleszenz zunehmen könnte. Systematische Untersuchungen hierüber, sowie über den Einfluß dieser Verhältnisse auf das Suspensionsgleichgewicht der Antigenmoleküle bei der Mischung von Serum und Antigen sind noch nicht angestellt, könnten aber eventuell zur Lösung dieser Frage beitragen. Für die Praxis läßt sich jedenfalls soviel sagen, daß das Serum eines Syphilitikers, im aktiven Zustande untersucht, solange noch irgendwie luetische Vorgänge bei dem betreffenden sich abspielen, beinahe ausnahmslos (vielleicht abgesehen von abgekapselten, mit der Zirkulation nicht in Verbindung stehenden tertiären Herden) positive Reaktion gibt, *daß aber, was das wichtigste ist, sicherlich auch Seren, besonders bei fieberhaften andersartigen Infektionen vorkommen, welche im nicht erhitzten Zustande ebenfalls positiv reagieren*; vielleicht erklärt sich dies durch den stärkeren Säurecharakter derartiger Seren. Daraus folgt als praktische Regel, *daß man für sich allein, um eine sichere Diagnose auf Lues zu stellen, keine der Methoden verwenden soll, die nur mit nicht erhitztem Serum arbeiten, da ein positiver Befund in diesem Falle niemals mit Sicherheit für Lues zu verwerten ist, daß man aber weiterhin in Fällen, in welchen man Lues ausschließen will, zweckmäßig dasselbe Serum erhitzt nach der Originalmethode und unerhitzt nach einer der aktiven Methoden* (Stern-Hecht) *prüft*. Ist dann der Ausfall so, daß auch die Untersuchung in aktiver

Modifikation negatives Resultat ergibt, so ist Lues mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit auszuschließen, vorausgesetzt, daß nicht kurz vorher eine spezifische Kur vorgenommen wurde und daß kein Anlaß zur besonderen Untersuchung des Lumbalpunktats vorliegt (siehe später), denn letzteres kann bei zentraler Lues auch bei negativem Serumbefund positiv reagieren. Es ist also nach der Originalmethode nur der positive Befund praktisch zu verwerten, während umgekehrt bei Untersuchung im nicht erhitzten Zustande für die erstmalige Diagnosenstellung der negative Ausfall als Lues ausschließend aufzufassen ist. Anders verhält es sich bei der Verwertung des Untersuchungsergebnisses bei Verwendung nicht erhitzter Seren, wenn es sich um Patienten handelt, deren positive Reaktion vorher mittels der Originalmethode bereits einwandfrei festgestellt war, und bei welchen nunmehr die Frage des therapeutischen Einflusses einer Kur mittels der Reaktion nachgewiesen werden soll; in einem solchen Falle wird man den positiven Ausfall der Untersuchung in aktivem Zustande stets dahin deuten dürfen, daß die Reaktion noch nicht vollständig beseitigt ist, auch wenn das Serum in erhitztem Zustande bereits völlig negatives Ergebnis anzeigt.

Auf der Berücksichtigung der durch Erhitzen eventuell erfolgenden Veränderung des Komplementes im Untersuchungsserum beruht die Wechselmannsche Modifikation, die eigentlich gar nicht als Modifikation der Originaltechnik aufzufassen ist, sondern nur eine andere Inaktivierungsmethode des Patientenserums einführt, indem er die in der gewöhnlichen Weise bei 55° erwärmten Sera noch mit Bariumsulbat versetzt und dieses nach einer Stunde Verweilens bei 37° abzentrifugiert. Nach Analogie der Vorstellungen Ehrlichs über Bildung von Komplementoiden und Komplementoidverstopfung, worauf wir hier nicht näher eingehen können, nahm Wechselmann an, daß auch bei der Wassermannschen Reaktion Komplementoide, d. h. durch Erhitzen unwirksam gemachte aber noch antigen wirksame Komplemente sich unter nicht genau definierbaren Umständen so an den Ambozeptor verankern können, daß bei einer eventuellen Reaktion mit dem dazugehörigen Antigen das Komplement nicht gebunden werden kann; unter gewöhnlichen Verhältnissen ist die Avidität des Ambozeptor-Antigengemisches größer zum Komplement als zu den Komplementoiden. Ist diese Erklärung bei der fraglichen Ambozeptorennatur der Luesreaktionskörper auch nur als Hypothese aufzufassen, auf deren eventuelle Bedeutung schon Stern hingewiesen hatte, so bleibt doch die von Wechselmann bewiesene Tatsache übrig, daß Sera Luetischer, die nach Erhitzung negativ reagieren, nach einer Behandlung mit Bariumsulfat, welches nach Gengou die Komplementoide sicher entfernt, zur positiven Reaktion gebracht werden können. Der Vorteil des Zusatzes von Bariumsulfat zeigt sich hauptsächlich bei frischen Primäraffekten, bei tertiärer Lues und bei spezifisch behandelten Fällen; dies sind die gleichen Fälle, die auch hauptsächlich bei Verwendung aktiver Seren mehr positiv reagieren. Ledermann will allerdings bei Anwendung der Wechselmannschen Methodik keine besseren Resultate erhalten haben. Die Methode wird im Gegensatze hierzu von Kromeyer empfohlen, und scheint besonders günstig bei der Untersuchung von Leichenblut zu sein.

Ballner & Decastello schlagen Ochsen- statt Hammelblut zum

hämolytischen System vor. Détré verwendet ein hämolytisches System mit Pferdeblutkörperchen. Beide Modifikationen bieten nicht nur keinen Vorteil, sondern geben leicht zu spontanen Hemmungen der Hämolyse, also Fehldiagnosen Anlaß.

Die Methode nach Foix ist im Prinzip identisch mit der von Bauer, nur daß Foix anstatt Hammelerythrocyten Kaninchenblutkörperchen benutzt, gegen die ein Normalambozeptor im menschlichen Serum vorhanden ist. Alle Einwände, die gegen die Bauersche Modifikationen erhoben werden, treffen also auch hier zu.

Eine theoretisch bestechend erscheinende Versuchsanordnung schlugen Maslakowetz & Liebermann vor, sie benutzten die Eigenschaft des frischen Schweineserums, gleichzeitig Ambozeptor und Komplement gegen Hammelblutkörperchen zu besitzen. Boas lehnt indessen diese Modifikation wegen des variierenden Komplementgehaltes und auch deswegen ab, weil Schweineserum in 20-proz. Verdünnung mit Extrakt für sich allein Komplementbindung geben kann.

Wir selbst (Lange) machten eigenartige Erfahrungen in dieser Richtung, der Komplementgehalt des Schweineserums ist erstens sehr gering und weiterhin stark schwankend, jedenfalls scheint aber einer zur Hämolyse genügenden Komplementdosis immer ein wenn auch geringer Ueberschuß von Hämolysin zu entsprechen, außerdem sinkt der Komplementgehalt auffallend rasch. Dem schwankenden Komplementtiter kann man zwar durch Titrierung Rechnung tragen. — Wenn man nun aber die zur Hämolyse nötige Minimalmenge von Komplement zur Wassermannschen Reaktion verwendet, erhält man auffälligerweise viel weniger positive Resultate als bei der gleichen Versuchsanordnung mit Meerschweinchenkomplement, während man nach der Angabe von Boas eher das entgegengesetzte Resultat erwarten könnte. Worauf diese Verhältnisse beruhen, konnten wir nicht eruieren, vielleicht enthält das Schweineserum Hämolysine nicht-komplexer Natur. Jedenfalls ist diese Methode nicht für die Praxis zu empfehlen.

Eine Ausnahmestellung unter sämtlichen Modifikationen nimmt unseres Erachtens diejenige nach v. Dungern-Hirschfeld ein. Dieselbe beruht im Prinzip auf einer der Modifikationen nach Noguchi, die dieser selbst wieder aufgegeben hat. Ihr Hauptnachteil liegt in der Verwendung von auf Fließpapier angetrocknetem Komplement und in der Weglassung wichtiger Kontrollen. Der letztere Umstand genügt schon, um diese Methode abzulehnen. Betreffs des getrockneten Komplements ist aber weiter zu sagen, daß seine Anwendung ohne Kontrolle, wie es nach v. Dungern geschieht, durchaus zu verwerfen ist. Die v. Dungernsche Methode ist von den meisten großen Laboratorien auf das entschiedenste abgelehnt worden, auffällig ist nur, daß es eine Reihe von Veröffentlichungen gibt, in denen die Resultate dieser Methode als zuverlässig empfohlen werden, was nach den Prüfungen im Wassermannschen Laboratorium durchaus abgelehnt werden muß. (Nachprüfungen: F. Plaut, Boas, v. Wassermann, Kolle, Meier, Böttcher, v. Crippa, Emmert, Schereschewski, Frühwald & Weiler, Katsu, Kepinow. Knick, Körtke, Krulle, Malan, de Ridder & Marzorati, Roth, Spiegel, Springer, Steinhaus, Steinitz, Stiner.)

Nicht zu den eigentlichen Modifikationen zu zählen ist die Versuchsanordnung von Jacobsthal (s. auch oben), der nachgewiesen hat, daß das Optimum der Temperatur für die Komplementbindung nicht bei 37°, sondern bei Eisschranktemperatur liegt. Bei letzterer

soll man mehr positive Resultate erhalten. Wir selbst können dies bestätigen, ebenso Guggenheimer, welch letzterer aber darauf hinweist, daß es auch Seren gibt, die umgekehrt bei Kältebindung negativ, bei 37 ^{0} dagegen positiv reagieren. Ausschließlich läßt sich demnach die Jacobsthalsche Methode nicht durchführen, als Kontrolluntersuchung neben der Originalmethode ist sie dagegen empfehlenswert.

Bei den verschiedenen bisher angeführten Modifikationen der Originalmethode wurde die Frage des „Extraktes“ unbesprochen gelassen. Es seien nun an dieser Stelle die von der Originalmethode abweichenden Herstellungsmethoden der „Antigene“ im Zusammenhang behandelt, wobei wir gleich bemerken wollen, daß die meisten Vorschriften nur unwesentlich voneinander differieren. Je nach dem Ausgangsmaterial lassen sich Extrakte aus luetischem und normalem Material unterscheiden.

L. Michaelis extrahiert luetische Fötallebern, die beliebig lange Zeit gefroren aufbewahrt werden können, nach Verreibung mit Seesand im Mörser mit 5 Teilen pysiologischer Kochsalz- und $^1/_2$ Teil 5-proz. Karbolsäurelösung mehrere Stunden im Schüttelapparat. Der Extrakt bleibt auf der Leber im Eisschrank stehen und wird vor Gebrauch klar zentrifugiert. Levaditi trocknet luetische Lebern, pulverisiert sie und verreibt 1 Teil Leberpulver mit 30 Teilen physiol. NaCl. Nach 12-stündiger Extraktion wird der klar zentrifugierte Extrakt benutzt.

Wenn auch die wässerigen Luesleberextrakte in gewissen Grenzen die bestmöglichen Resultate ergeben (siehe oben), so verwendet man jetzt doch fast allgemein alkoholische Extrakte.

Die Herstellungsweise alkoholischer Extrakte aus Lueslebern (s. auch oben) differiert bei den verschiedenen Autoren fast nur in bezug auf die Art der vorhergehenden Zerkleinerung und die Mengenverhältnisse, in denen der Leberbrei mit Alkohol versetzt wird, außerdem schwanken die Angaben bezüglich der Temperatur, bei denen Extraktion und Aufbewahrung erfolgen soll. Porges & G. Meier, L. Michaelis, F. Lesser sowie Bauer geben verschiedene Rezepte für die Herstellung alkoholischer Extrakte aus luetischen Lebern, die sich natürlich ebenso auf Normallebern übertragen lassen. Landsteiner, Müller und Poetzl zerreiben von Blut und Fett befreite Meerschweinchenherzen in einer Reibschale und extrahieren 1 g des Breies mit 50 ccm 95-proz. Alkohols während mehrerer Stunden bei 60 ^{0}.

Thomsen hat zuerst darauf hingewiesen, daß nach Vorschrift von L. Michaelis hergestellte Extrakte aus normalem menschlichen Herzmuskel in ihrer Stärke besonders konstant sind. Michaelis stellt diesen Extrakt aus zerkleinertem Herzmuskel durch Uebergießen mit der 10-fachen Menge Alkohols und 24-stündiger Extraktion bei Zimmertemperatur her; der Extrakt wird dann durch Papier filtriert und bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Aufbewahrung bei Zimmertemperatur ist deshalb wichtig, weil bei Eisschranktemperatur für die Reaktion wichtige Bestandteile ausfallen und dadurch die Zusammensetzung des Extrakts verändert wird. Zur Reaktion wird dieser Extrakt in 20-proz. Verdünnung gebraucht. Die Verwendung dieser Extrakte in dieser Verdünnung unter stets konstanten Verhältnissen wird von Thomsen, Boas sowie Lange empfohlen; der Extrakt braucht nicht vorher titriert zu werden, weil er konstant ist,

was Thomsen dadurch bewiesen hat, daß ein Serum mit 40 verschiedenen derartigen Extrakten in gleicher Dose ganz gleiche Resultate bei der Wassermannschen Reaktion ergab. Diese Konstanz trifft mit Sicherheit aber nur bei frisch hergestellten Herzextrakten zu, so daß es sich empfiehlt, die Extrakte alle 8—14 Tage zu erneuern. Um diese auf den ersten Blick merkwürdig erscheinende Tatsache der Konstanz derartiger Extrakte zu erklären, stellte Thomsen folgenden Versuch an: er extrahierte den Herzmuskel zum zweiten Male mit Alkohol und konnte nachweisen, daß dieser zweite Aufguß mit dem ersten vollkommen gleichwertig war, erst eine dritte Extraktion lieferte einen schwächeren Extrakt. Thomsen erklärt diesen Befund damit, daß unter diesen Verhältnissen der Alkohol sich bis zu Sättigung mit Lipoiden belade, wodurch eben die Konstanz derartiger Extrakte bedingt werde. Hieraus ergibt sich ferner, daß man auch bei der Extraktion luetischer Lebern viel größere Alkoholmengen verwenden kann, als die meisten Autoren angeben. Es empfiehlt sich etwa ein Verhältnis 1 Leber zu 50 Alkohol; die Mischung 1 : 4 ist demnach unnötige Materialverschwendung. Betreffs der Konzentration der Extrakte ist darauf hinzuweisen, daß dieselbe von der Extraktionstemperatur sehr abhängt. Lange extrahierte Herzmuskel mit kochendem Alkohol und erhielte dabei viel konzentriertere Extrakte, die selbst bei Einkochen auf die Hälfte kein Sediment ungelöst bleibender Substanzen absetzten, auch dann nicht, wenn man die so bereiteten Extrakte weiterhin bei Zimmertemperatur aufbewahrte. Diese konzentrierteren Extrakte lieferten in 20-proz. Verdünnung mit physiologischer NaCl-Lösung fast die gleichen Resultate, wie die nach Michaelis hergestellten. Es würde sich demnach für die Herstellung alkoholischer Extrakte aus den immerhin meist schwer beschaffbaren Lueslebern eine Extraktionsmethode ungefähr nach der Vorschrift von Landsteiner, Müller & Poel bei 60^0 empfehlen.

F. Lesser empfiehlt einen ätherischen Extrakt aus Herzmuskel, dessen Rückstand dann nach Verdampfen des Aethers in NaCl-Lösung suspendiert wird. Noguchi empfiehlt einen alkoholischen Extrakt, aus dem die acetonunlöslichen Substanzen ausgefällt sind; Kolle & Stiner empfehlen Acetonextrakte und loben besonders die große Reaktionsbreite derartiger Extrakte zwischen normalen und Luesseren. Die Herstellung der Acetonextrakte geschieht so, daß 1 g getrocknete Substanz (luetische Leber, normales Herz, Meerschweinchenherz etc.) im Mörser verrieben und mit 20—50 ccm Aceton versetzt wird. Danach kommt das Gemenge für 8—10 Stunden in den Brutschrank, dann ebensolange in den Schüttelapparat und wird, nachdem es noch einen Tag bei Zimmertemperatur gestanden hat, filtriert. Im allgemeinen empfiehlt natürlich jeder Autor den Extrakt, mit dem er besonders große Erfahrungen gesammelt hat, und das erklärt sich daraus, daß eben fast alle derartigen Extrakte in der laufenden Praxis genügend gute Resultate geben, wenn sie richtig angewendet werden, das hängt aber viel weniger von der Extraktbereitung als von der Dosierung der Extrakte ab.

Sachs & Rondoni machen auf die Unterschiede aufmerksam, die entstehen, je nachdem der alkoholische Extrakt mit der Kochsalzlösung langsam oder schnell gemischt wird, es entstehen dabei Suspensionen von verschiedener Undurchsichtigkeit, die sich auch in ihrem Verhalten bezüglich des Ausfalls der Wassermannschen Reaktion unter-

scheiden. Für verschiedene Extrakte stellten sie verschiedene Verhältnisse fest; praktisch ist aus ihren Befunden jedenfalls zu folgern, daß man die Extraktmischung für alle an einem Tage gleichzeitig zu untersuchenden Sera auf einmal herstellen soll, falls man wirklich vergleichbare Resultate erzielen will, und daß man überhaupt bei der Vermischung des alkoholischen Extraktes mit der physiologischen Kochsalzlösung stets absolut gleichmäßig verfahren soll.

Wenn man nicht Luesextrakte verwenden will oder kann (siehe oben Originalmethode), so empfehlen sich unseres Erachtens am meisten die Herzextrakte nach Michaelis, wie sie Thomsen empfohlen und als konstant erprobt hat; es ist von Sachs noch ein Zusatz von Cholesterin empfohlen worden. Sachs stellt seine Extrakte so her, daß 1 g nicht getrockneter Meerschweinchenherzsubstanz mit 5 ccm Alkohol extrahiert wird; der Niederschlag, der sich im Eisschrank in 1—2 Tagen bildet, wird abfiltriert. Der Extrakt wird dann bis zu einem $^1/_2$—1-prom. Gehalt mit alkoholischer Cholesterinlösung versetzt.

Kurz zusammengefaßt kann man über die verschiedenen Extrakte so viel sagen, daß es zur Erzielung bestmöglicher Resultate in erster Linie auf die zuverlässige möglichst hohe Dosierung ankommt, und daß unter dieser Voraussetzung fast alle Extrakte praktisch brauchbare Resultate ergeben, wobei aber die oben bei der Besprechung der Originalmethode bereits hervorgehobene größere Zuverlässigkeit der „spezifischen" Extrakte gegenüber den „normalen" bei sogenannten „Grenz-Sera" stets zu beobachten ist.

V. Methoden der Serodiagnostik auf Lues, die nicht die Hämolyse als Indikator benutzen.

Im Gegensatze zu den Modifikationen der Originaltechnik, die keine prinzipiellen Aenderungen der Versuchstechnik einführen, stehen die Methoden, die sich nicht der Hämolyse als Indikator bedienen. Es handelt sich dabei meist um Präzipitationsmethoden. Die meisten dieser Methoden haben nur theoretische Bedeutung und sind deshalb bereits im theoretischen Teile besprochen worden, so die Präzipitationsmethoden nach L. Michaelis und Fornet-Schereschewski mittels Ueberschichtung von Luesserum mit Extrakt resp. Paralytikerserum und Serum eines frisch infizierten Luetikers; dahin gehört auch die Lecithinausflockung nach Porges & G. Meier, die Klausnersche Fällungsreaktion mit destilliertem Wasser, die Ausflockung von glykocholsaurem Natrium nach Elias, Neubauer, Porges und Salomon, die Cuorinseroreaktion nach Ternuchi & Toyoda und neuerdings die Ausflockung eines Gemisches von Cholestearin und glykocholsaurem Natrium nach Hermann & Perutz. Diese Ausflockungsreaktionen haben alle das Gemeinsame, daß sie in einem mehr oder minder großen Prozentsatz zu unspezifischen Reaktionen führen und deshalb diagnostisch nicht genügend zuverlässig sind. — Die optische Methode nach Jakobsthal und die Goldsolausflockung im Liquor cerebrospinalis nach C. Lange sind ebenfalls bereits im theoretischen Teile besprochen worden.

Nachzutragen sind hier noch die Farbenreaktion nach Schürmann, die Konglutinationsreaktion nach Karvonen, die Versuche mit dem Viskosimeter, der Cobrahämolyse, der verschiedenen Verdaulich-

keit von Lues- und Normalserum, die Toxizität von Seren mit positiver Wassermannscher Reaktion, die Eigenhemmung ozonisierter und mit Aether extrahierter Luesseren, schließlich die Meiostagminreaktion nach Ascoli-Izar und die Epiphaninreaktion nach Weichardt.

Die Farbenreaktion nach Schürmann besteht darin, daß syphilitische Seren mit dem Schürmannschen Reagens eine dunkle, schwarzbraune Färbung und sirupöse Konsistenz annehmen sollen. Es kann wohl heute als erwiesen gelten, daß diese Reaktion ganz regellos ohne jede Beziehung zur Syphilis positiv oder negativ ausfällt und sich praktisch in keiner Weise selbst mit den Präzipitationsmethoden messen kann (Boas, Cantoni & Facchini, Chirivino, Fiorito, Goldborough Owen, Paoli & Papagallo, Zuccola).

Die Konglutinationsreaktion nach Karvonen ist die der Originalmethode am nächsten stehende Modifikation dieser Gruppe, insofern sie lediglich an Stelle der Hämolyse die Konglutination von Meerschweinchenblutkörperchen benutzt. Schon vor Karvonen hatte Streng eine Methode der Serodiagnostik auf der Basis der Konglutination angegeben. Auch Jakobäus hatte bereits vergeblich versucht, die Konglutination mit Mastix oder Stärke zu einer Serodiagnostik der Syphilis zu verwerten. Diese sowie die Konglutinationsreaktion auf Blutkörperchen gab unsichere Resultate. Die Benutzung der Konglutination beruht auf der von Bordet & Gay gefundenen Tatsache, daß normales Rinderserum einen Konglutinin genannten Stoff enthält, der sensibilisierte oder alexinierte Blutkörperchen und Bakterien zusammenballt und ausflockt. Sachs & Bauer hielten dies Konglutinin für identisch mit den Normalambozeptoren des Rinderserums, doch zeigten Bordet & Streng, daß das Konglutinin auch nach Entfernung des Normalambozeptors im Rinderserum bleibt. Während Bail & Spät die Agglutinine und Konglutinine für identisch halten, konnte Streng ihre Verschiedenheit dadurch beweisen, daß er beide Körper durch Dialyse voneinander trennte.

Ist somit auch das Wesen der Konglutination noch nicht vollkommen geklärt, so weiß man doch sicher, daß Rinderserum Meerschweinchenblutkörperchen nur konglutiniert, wenn Ambozeptor und Komplement vorhanden ist, der Effekt wird verstärkt, wenn man als Ambozeptor inaktiviertes, und in diesem Zustande haltbares Rinderserum und als Komplement frisches Pferdeserum verwendet. Das Pferdeserum enthält außer dem Komplement auch noch Ambozeptoren gegen Meerschweinchenblutkörperchen.

Der Gang der Untersuchung ist nach dem soeben Ausgeführten so, daß man das zu untersuchende Serum mit Antigen und frischem Pferdeserum zusammenmischt, und nachher inaktiviertes Rinderserum (Konglutinin) und Meerschweinchenblutkörperchen zusammengibt. Nach dem Ausgeführten wird also das Prinzip der Wassermannschen Versuchsanordnung nicht wesentlich abgeändert.

Karvonen arbeitet mit Abmessung kleiner Tropfen aus Kapillarpipetten, eine Methode, die aus früher schon ausgeführten Gründen zu mannigfachen Fehlern Veranlassung geben kann; nachstehend geben wir ein Schema der Versuchsanordnung nach Siebert & Mironescu, die mit kalibrierten Pipetten eine genauere Abmessung der kleinen Flüssigkeitsquanten erzielen. Mit den angegebenen

kleinen Quanten muß deshalb gearbeitet werden, weil die Konglutination im größeren Flüssigkeitsvolumen nicht deutlich in Erscheinung tritt.

	Pferdeserum 0,1 + 0,9 NaCl	NaCl.	Alkoholischer Rinderherzextrakt	Serum inaktiviert		Meerschweinchenblutkörperchen 10 Proz.		Inaktiviertes Rinderserum
1	1 ccm	0,03 ccm	—	0,05 Normal	$^1/_2$ Std. Zimmertemperatur, dann	0,1 ccm	Unter wiederholtem Umschütteln 15 Minuten bei Zimmertemperatur stehen lassen, dann	0,03 ccm
2	1 „	—	0,03 ccm	0,05 „		0,1 „		0,03 „
3	1 „	0.03 ccm	—	0,05 Lues		0,1 „		0,03 „
4	1 „	—	0,03 ccm	0,05 „		0,1 „		0,03 „
5	1 „	0.03 ccm	—	0,05 Patient		0,1 „		0,03 „
6	1 „	—	0,03 ccm	0,05 „		0,1 „		0,03 „
7	1 „	0,03 ccm	—	—		0,1 „		0,03 „
8	1 „	—	0,03 ccm	—		0,1 „		0,03 „

Da das Pferdeserum, wenn es nicht stets von demselben Tiere abgenommen werden kann, in seinem Komplementgehalte schwankt, muß es vor jedem Versuch erst austitriert werden, und zwar wird es so eingestellt, daß nach 7—10 Minuten vollkommene Konglutination der zugegebenen Blutmenge eingetreten ist. Wenn das Pferdeserum einen zu schwachen Komplementgehalt besitzt, so daß größere Mengen davon nötig wären, dann ist es für den Versuch unbrauchbar, weil sonst Hämolyse anstatt Konglutination eintritt.

Karvonen nimmt übrigens statt 0,1 ccm 10-proz. Meerschweinchenblutkörperchenaufschwemmung 1 Tropfen einer 25-proz. Aufschwemmung.

v. Wassermann, Hecht und Bernhardt lehnten die Konglutinationsreaktion als praktisch nicht vorteilhaft ab, weil es häufig zu zweifelhaften Ergebnissen kommt und besonders weil die Ablesung sehr viel ungenauer als bei Verwendung der Hämolyse als Indikator ausfällt und stark von dem subjektiven Ermessen des einzelnen Untersuchers abhängt. Siebert & Minorescu erhielten feinere Ausschläge als mit der Originalmethode, doch gilt dies auch nur bedingt, da sie die Konglutinationsreaktion auch nur neben der Originalmethode angewendet wissen wollen.

Eine andere Methode, mittels des Viskosimeters Anti-gen-Antikörpereinwirkungen sichtbar zu machen, stammt von Czépai & v. Torday; sie stellten nach diesem Prinzip Untersuchungen bei Lues und Tuberkulose an. Bei der Untersuchung auf Tuberkulose wurde aktives Serum, Tuberkulin, Alkohol und Kochsalzlösung gemischt und dann sofort und nach $1^1/_2$-stündigem Verweilen im Wasserbad von 37° mit dem Hessschen Instrumentarium die Viskosität bestimmt. Als Viskositätsquotient wird der Wert bezeichnet, der sich ergibt, wenn man den Wert, der vor der gegenseitigen Einwirkung erhalten wird, durch den Wert dividiert, der nach $1^1/_2$-stündiger Erwärmung notiert wird. Beträgt dieser Quotient über 4,0, so kann man mit Sicherheit auf Tuberkulose schließen. Die Alkoholzugabe ist von entscheidender Bedeutung, eine Erklärung ihrer Befunde konnten die Autoren nicht geben. Auch mit luetischem Antigen

wurden gleichartige Versuche angestellt, doch führten dieselben nicht zu so eindeutigen Resultaten wie bei Tuberkulose. Als theoretisch besonders interessantes Resultat ergab sich die Tatsache, daß hauptsächlich Seren von Tuberkulösen zu unspezifischen Reaktionen mit syphilitischem Antigen führten, so daß eine positive Reaktion mit luetischem Antigen nur bei Ausschluß von Tuberkulose in gewissem Sinne für die Diagnose der Lues verwertbar sein soll. Nachprüfungen dieser immerhin recht interessanten Ergebnisse liegen bis jetzt nicht vor.

Auch der Antitrypsintiter des Serums wurde in einen gewissen Zusammenhang mit Lues gebracht. Brieger hatte gelegentlich seiner Befunde von auffällig hohen Antitrypsinwerten bei Carcinomatösen auf ein gegensätzliches Verhalten von Seren mit positiver Wassermannscher Reaktion hingewiesen. Die Angabe hat jedoch nicht zu praktischen Ergebnissen geführt.

Manoiloff, der eigenartige Beziehungen des Magensaftes zur Lues gefunden haben will, untersuchte den Einfluß von Magensaft auf luetisches und normales Serum. Die Versuchsanordnung entsprach dem Verfahren von Mett. Die zu untersuchenden Seren werden in Mettschen Röhrchen durch Hitze koaguliert und dann im Brutschrank während bestimmter Zeit der Einwirkung von Magensaft ausgesetzt. Es zeigte sich dabei, daß die luetischen Seren energischer verdaut werden sollen, als die normalen. Nachprüfungen liegen nicht vor.

Segale will beobachtet haben, daß luetische Seren sich gegenüber Ozonisierung anders verhalten als normale, insofern erstere durch einfache Ozonisierung die Fähigkeit gewinnen, Komplement zu binden, in ähnlicher Weise wie beim Kontakt mit gewissen Lipoidkomplexen. Einen ähnlichen Effekt konnte er bei einigen Kaninchenseren finden. — Das syphilitische Serum zeigt nach Ozonisierung eine besondere Micellenanhäufung, wie sie sich bei anderen menschlichen Seren nicht findet.

Pick & Pribram stellten einen ähnlichen Befund fest, daß nämlich ätherextrahierte Luesseren die Eigenschaft bekommen, allein ohne Zusatz von Extrakt Komplement zu binden, nach den Feststellungen von Satta & Donati ist dies jedoch keine spezifische Eigenschaft der Luesseren, da auch Seren mit negativer Wassermannscher Reaktion dies Phänomen zeigen können, doch scheinen es hauptsächlich solche Seren zu sein, die mit höheren Extraktdosen (die aber für eine exakte Diagnosenstellung nicht mehr zulässig sind) auch eine positive Wassermannsche Reaktion ergeben.

Elfer untersuchte die relative innere Reibung und Oberflächenspannung (ohne Extraktzusatz) von Luesseren und stellte dabei fest, daß die Werte durchweg an der oberen Grenze der Normalwerte sich hielten, doch war die Stellung einer Diagnose mit dieser Methode nicht möglich, Adsorptionsversuche gegenüber Saponin ergaben noch weniger eindeutige Resultate.

Wladyczko untersuchte an Meerschweinchen, ob die Injektion eines menschlichen Blutserums, das eine positive bzw. negative Wassermannsche Reaktion aufweist, einen Unterschied in den Erscheinungen der Serumanaphylaxie sowie einen Unterschied in der Dosis letalis minima bei den anaphylaktischen Erscheinungen bedingt. Es wurden in dieser Richtung 8 Seren untersucht. Bei

5 Menschenseren mit negativer Wassermannscher Reaktion schwankte die toxische Minimaldose zwischen $^1/_{15}$ und $^1/_{10}$ ccm, bei den 3 Seren jedoch mit positiver Wassermannscher Reaktion betrug die Dosis letalis minima $^1/_{20}$—$^1/_{30}$ ccm. Die Seren mit positiver Wassermannscher Reaktion wären demnach toxischer als Normalseren.

Rich. Weil versuchte auf einem noch anderen Wege zu einer Luesdiagnose zu gelangen, indem er nicht das Serum, sondern die Erythrocyten Luetischer auf ihre Resistenz der Cobragifthämolyse gegenüber untersuchte. Diese Untersuchungen waren vorher schon von Kraus, Ranzi und Ehrlich angestellt. Man fängt das zu untersuchende Blut in Natriumcitratlösung auf und stellt sich nach sorgfältigem Waschen eine 4-proz. Aufschwemmung in Kochsalzlösung her. Zur vorläufigen Feststellung mischt man 1 ccm Blutkörperchenaufschwemmung mit der gleichen Menge einer Cobragiftverdünnung 1:8000 und 1:15000 und läßt 30 Minuten im Brutschrank stehen. Ist nach 30 Minuten bei 1:8000 keine Hämolyse eingetreten, so ist das Resultat positiv, wenn auch bei 1:15000 Hämolyse eingetreten ist, so ist das Resultat negativ. Nach dieser erstmaligen gröberen Einstellung stellt man sich feinere Abstufungen der Cobragiftverdünnung her und notiert das Resultat nach 30 Minuten und nach 24 Stunden. Nachprüfungen liegen vor von Schwartz, Stone, Stone & Schottstädt und Kuschakoff. Eine Hauptschwierigkeit liegt in der schwierigen Beurteilung des Reaktionsausfalls, da derselbe nicht so demonstrativ ist wie bei der Wassermannschen Reaktion. Es ist schwierig, positive und negative Resultate zu unterscheiden. Komplette Hemmungen der Hämolyse finden sich fast nie. Ohne gleichzeitige Kontrolle durch die Wassermannsche Reaktion hat die Methode keinen Wert. In 31 Proz. der Untersuchungen finden sich nach Kuschakoff differente Resultate; allerdings ist zuzugeben, daß bei einem bedeutenden Teil der Syphilisfälle Hemmung zu finden ist. Besonders zeigen aber auch Tuberkulosefälle eine ähnlich starke Resistenz.

Die Meiostagminreaktion wurde für die Diagnose der Lues zuerst von Ascoli & Izar in Anwendung gezogen. Bei der Reaktion bedient man sich des Stalagmometers von Traube, der durch Auszählen der Tropfen eines genau bestimmten Flüssigkeitsquantums ein relatives Maß für die Oberflächenspannung einer zu untersuchenden Flüssigkeit gibt. Für die Anstellung der Meiostagminreaktion mischt man nun mit Kochsalzlösung verdünntes Serum eines Luetikers mit ebenso verdünntem alkoholischen Extrakt aus Lueslebern. Die Oberflächenspannung (angegeben in der Anzahl Tropfen) wird nun sofort nach Mischung von Serum und Extrakt bestimmt, die Mischung dann auf 2 Stunden in den Brutschrank bei 37° gestellt und dann die Oberflächenspannung noch einmal bestimmt. Gleichzeitig werden Kontrollen ohne Extrakt angesetzt, die Tropfenzählung wird der Sicherheit halber am besten 2- oder 3mal ausgeführt. Die Differenz zwischen beiden Bestimmungen ist niemals sehr groß, sie beträgt 1—3 Tropfen, doch sollen diese Ausschläge nach Angaben von Ascoli & Izar scharf und konstant sein. Weiter stellten die ersten Untersucher fest, daß ein $^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 56° die Reaktionsfähigkeit der Seren nicht beeinträchtigt. Die antigenen Substanzen sind in Alkohol löslich, daraus schließen die Autoren auf eine wesentliche Beteiligung von Lipoiden. Während Ascoli seine ersten Unter-

suchungen bei Typhus anstellte, untersuchte Izar als erster 14 Luesfälle, er wollte mit der Meiostagminreaktion gute Resultate erzielt haben; diese Feststellungen erschienen deshalb besonders interessant, weil Izar bei 2 Leprafällen mit positiver Wassermannscher Reaktion einen negativen Ausfall der Meiostagminreaktion gefunden haben wollte.

Weitere Untersuchungen mit der Meiostagminreaktion wurden dann angestellt bei Carcinom, Maul- und Klauenseuche und Tuberkulose.

Izar & Usuelli brachten später noch eine neue Untersuchungsreihe mit syphilitischen Seren und kamen auf Grund derselben zu der Feststellung, daß die Meiostagminreaktion nicht übereinstimmende Resultate mit der Wassermannschen Reaktion ergebe, doch schien die Reaktion nach ihren Versuchsprotokollen immerhin recht bemerkenswerte Resultate geliefert zu haben. Micheli & Cattoretti bestätigten die positiven Befunde mit der Meiostagminreaktion bei malignen Tumoren, die Befunde Izars dagegen bei Lues konnten sie in keiner Weise bestätigen. Sensini kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Resultat, daß die Ergebnisse der Meiostagminreaktion bei Lues noch nicht sicher genug seien. Pasini stellte ebenfalls eine Zunahme der Tropfenzahl nach Bindung von Luesserum und Extrakt fest; er fand außerdem, daß die Tropfenzunahme bei aktiven Seren stärker sei als bei durch Hitze inaktivierten, und daß die Meiostagminreaktion mehr positive Resultate ergebe als die Wassermannsche Reaktion, doch stimmen die Ergebnisse der letzteren besser mit der klinischen Untersuchung überein. Fisichella fand in der Mehrzahl der untersuchten Fälle Uebereinstimmung zwischen der Meiostagmin- und Wassermannschen Reaktion, doch hält er die erstere der großen Labilität der Antigene wegen für nicht sehr brauchbar in der Praxis. Gelobt wird vor allen Dingen die größere Einfachheit der Meiostagminreaktion. Weinberg & Jonesco-Mihaiesti konnten bei Lues überhaupt keine Resultate erhalten, die in irgendeine Beziehung zur Wassermannschen Reaktion oder zum Bestehen einer luetischen Infektion zu bringen gewesen wären. Zu denselben Resultaten kamen auch wir (Lange); wir konnten mit den verschiedensten, irgend möglichen Verdünnungen vom Serum und Extrakt in allen denkbaren Variationen keine irgendwie brauchbaren Resultate erzielen.

Neuere Bestätigungen der Meiostagminreaktion für Lues liegen nicht vor, auch die ersten Autoren scheinen im Laufe der Jahre nicht zu Resultaten gekommen zu sein, die geeignet wären, eine zuverlässige Diagnose auf Lues zu gestatten.

Das gleiche Ergebnis haben die Versuche mit der von Weichardt zuerst angegebenen Epiphaninreaktion, wenigstens betreffs der Verwertung derselben für die Luesdiagnose, gezeitigt. Auch bei dieser Reaktion wollen eine Reihe von Nachuntersuchern brauchbare Resultate erhalten haben, während andere sie für durchaus unbegründet und unzulässig erachten.

Weichardt kam auf Grund seiner Studien über die physikalisch-chemischen Vorgänge bei Immunitätsprozessen zu folgender Versuchsanordnung, Antigen-Antikörperwirkungen sichtbar zu machen: 0,1 ccm eines frischen normalen Menschenserums z. B. in der Verdünnung von 1:100 werden in einen Zylinder a gebracht, in b gibt man 0,1 ccm

Wasser und dann in beide je 1 ccm Normalschwefelsäure, sowie ein darauf genau eingestelltes System von Barytwasser mit Zusatz von $^{1}/_{10}$ 1-proz. Strontiumchloridlösung, endlich je einen Tropfen Phenolphthaleinlösung, dann bleibt nach Umschütteln nur a rot gefärbt; auch wenn man nachträglich zu b noch 0,1 ccm der betreffenden Serumverdünnung zumischt, so daß in beiden Zylindern sich ganz dieselben Substanzen befinden, ist die Lösung in b weniger gefärbt. Gibt man zu Anfang außer dem Serum in a und dem Wasser in b noch 0,1 ccm einer neutralen Flüssigkeit, z. B. 10-fach verdünnten Extrakt aus Lueslebern, und dann das System, so ist nach Umschütteln der Inhalt beider Zylinder gefärbt, aber durch Austitrieren mit Normalsäure läßt sich leicht nachweisen, daß die Epiphaninreaktion hier denselben Wert ergeben hat wie ohne Leberextrakt.

Ganz anders, wenn man 0,1 ccm eines Luetikerserums in der Verdünnung von 1:10 in a, in b 0,1 ccm Wasser und in beide 0,1 ccm 10-fach verdünnten Luesleberextrakt nebst dem Barytsystem bringt: nun ist nach Durchmischen a mehr entfärbt als b. Daran wird auch nichts geändert, wenn man nachträglich 0,1 ccm Luesserum zu b und 0,1 ccm Wasser zu a zusetzt. Die Reaktion tritt nur dann ein, wenn Antigen und Antikörper vor dem Entstehen der Bariumsulfatteilchen in dem System aufeinander einwirken konnten. Dieser Unterschied in der Rotfärbung kann nun mit Normalsäure genau quantitativ bestimmt werden. Bei noch stärkeren Verdünnungen hört diese Reaktion auf; am besten stellt man Serienversuche mit stufenweise verdünnten Seren an. Der Extrakt muß wie bei der Wassermannschen Reaktion in Vorversuchen auf seine beste Verdünnung austitriert werden.

Seiffert will mit der Epiphaninreaktion bei Lues richtige Resultate erhalten haben, obwohl er mit einer 10-fachen Serumverdünnung arbeitete, bei der nach Weichardt die spezifische Reaktion nicht auftreten kann. Angerer & Stötter haben mit der Epiphaninreaktion bei Lues gut brauchbare Resultate erhalten. Ganz abgelehnt wurde die Epiphaninreaktion von Kammann und von Korff-Petersen sowie Brinkmann bei Nachprüfungen aus dem Flüggeschen Institute. Diese letzteren Autoren kommen zu dem Schluß, daß sämtliche mit der Epiphaninreaktion erhaltenen Resultate lediglich durch die in der Methode selbst liegenden Fehlerquellen bedingt seien. Die Ausschläge, die mit der Epiphaninreaktion günstigstenfalls erzielt werden, sind so gering, daß die Fehlermöglichkeiten ein Vielfaches davon betragen. Die eine Möglichkeit zu gröberen Fehlern liegt in der ungenauen Abmessung der Normalschwefelsäure und der auf sie genau eingestellten Barytlösung. Wenn man die gewöhnlichen 1-ccm-Pipetten benutzt, die auf $^{1}/_{100}$ ccm eingeteilt sind, erhält man schon sehr differente Resultate. Diesen Fehler suchte Weichardt auszuschalten, indem er eine Ueberlaufpipette konstruierte, die eine genauere Abmessung ermöglichen sollte. Aber auch bei Anwendung dieser Ueberlaufpipette lassen sich diese Fehler immer noch nicht ganz ausschalten. Genaueres Arbeiten wird ermöglicht, wenn man $n/_{10}$ oder $n/_{100}$ Lösungen verwendet; man könnte auch mit bedeutend größeren Flüssigkeitsquanten arbeiten, da zur Epiphaninreaktion sehr geringe Serummengen benötigt werden. Eine zweite große Fehlermöglichkeit liegt in der Verwendung der Barytlauge, da erstens die Barytlauge zu Titrierungen in Gegenwart von Kohlen-

säure und Bikarbonaten wenig geeignet ist, und sie sich außerdem wegen der stets statthabenden Berührung mit der Kohlensäure der Luft oder der Exspirationsluft des Untersuchenden sehr inkonstant verhält, so daß sie den einmal festgestellten Titer innerhalb weniger Minuten beträchtlich verändern kann. Man muß aus diesem Grunde die Einstellung der Barytlösung auf die Normalschwefelsäure in sehr kurzen Zeitabständen wiederholen. Diese sämtlichen Fehlerquellen, die keineswegs leicht auszuschalten sind, lassen sich allerdings mit geeigneter Versuchsanordnung vermeiden. Wir selbst (Lange) gingen zu diesem Zwecke so vor, daß wir mit den 100-fachen Quanten arbeiteten und die Flüssigkeitsquanten nicht mit Pipetten oder Büretten abmaßen, sondern unter Berücksichtigung des genauen spezifischen Gewichtes auf der Wage abwogen. Auf diese Weise allein lassen sich Abmessungsfehler mit absoluter Sicherheit vermeiden. Eine spezifische Epiphaninreaktion für Lues konnten wir aber trotz dieser sicher einwandsfreien Technik niemals nachweisen.

Sonstige Nachprüfungen liegen vor von Fritz Meyer, Semibratow, Schön und Stötter. Als Ersatz der Wassermannschen Reaktion sieht keiner der Autoren die Epiphaninreaktion an.

Zum Schluß dieses Abschnittes sei der Vollständigkeit halber noch kurz die von Noguchi zuerst angegebene sogenannte Luetinreaktion erwähnt. Dies ist eine der Kutanmethode v. Pirquets nachgebildete Methode, die mit Extrakten aus Pallidareinkulturen oder luetischen Effloreszenzen arbeitet. Da es sich hierbei um eine diagnostische Ueberempfindlichkeitsreaktion (s. d. betr. Kap.) handelt, die mit den serodiagnostischen Methoden der Luesdiagnose nichts gemeinsam hat, sei hier nicht näher darauf eingegangen. (Literatur: Noguchi, Cohen, Fischer & Klausner, Fontana, Kämmerer, Gradwohl, Müller & Stein, Nobl & Fluss, Ziegel.)

VI. Quantitative Methoden.

Während die Originalmethode nach A. Wassermann, Neisser & Bruck eine rein qualitative diagnostische Reaktion ist, wobei die Stärke der Reaktion nur mehr oder weniger nach der Menge der ungelöst gebliebenen Blutkörperchen schätzungsweise beurteilt wird, haben eine Reihe von Autoren sich bemüht, die Serodiagnostik der Syphilis quantitativ auszuführen, d. h. die Stärke der Reaktion zu aichen. Es ist zweifellos, daß ein derartiges Vorgehen für die spätere Beurteilung über den Einfluß der eingeleiteten Therapie ungleich prägnanteren Einblick verschafft, als wenn man die Reaktion nur mit einem bestimmten Volumen der Reagentien ausführt und keine quantitativ abfallenden Versuchsserien anstellt.

Man kann nun zum Zwecke der quantitativen Auswertung eines Serums für die Wassermannsche Reaktion verschieden verfahren. Da, abgesehen von der Blutkörperchenaufschwemmung, alle verwendeten Reagentien in einem ganz bestimmten gegenseitigen Verhältnis stehen, so ist es a priori denkbar, mit Hilfe eines jeden Reagens eine quantitativ verlaufende Reihe zu erhalten, indem man das betreffende Reagens nicht wie bei der Originalmethode üblich in einer Gebrauchsdosis, sondern in abfallenden Mengen bis zum Ausbleiben der Reaktion verwendet. Demgemäß kann man so vorgehen, daß man gleichbleibende Mengen des zu untersuchenden Serums mit abfallenden

Mengen Extraktes, oder umgekehrt gleichbleibende Extraktdosen mit abfallenden Mengen der zu untersuchenden Körperflüssigkeit ansetzt.

Mit den soeben kurz geschilderten abfallenden Reihen, sei es von Extrakt oder von Untersuchungsflüssigkeit, wird allerdings nichts weiter erreicht, als ein Einblick in die Stärke des betreffenden Serums. Eine Verfeinerung, d. h. Empfindlichergestaltung nach der diagnostischen Seite wird hierdurch nicht erzielt, abgesehen davon, daß natürlich eine quantitativ genau und regelmäßig abfallende Reihe, besonders in klinisch unklaren Fällen, für jeden Beobachter beweisender ist als ein einzelnes Untersuchungsröhrchen. Es ist daher diese Untersuchung mit abfallenden Mengen, sei es des Extraktes oder Serums, in sehr vielen Laboratorien eingeführt. Eine Empfindlichermachung der Reaktion, d. h. in der Richtung, daß nach der Originalmethode schwach positiv reagierende Sera stärker reagieren, ist indessen nur zu erreichen durch Aenderungen am hämolytischen System bzw. durch Ansetzen von aufsteigenden Reihen des zu untersuchenden Serums. Dem letzteren Vorgehen haften nun, wie überhaupt (cf. oben) jeder Empfindlichergestaltung der Reaktion, diagnostische Gefahren an, indem eben physikalisch-chemische Interferenzen, die wir nicht in der Gewalt, und die mit Lues nichts zu tun haben, bei einem an die äußerste Grenze der Lösungsmöglichkeit gebrachten System sehr leicht eine Hemmung der Hämolyse und dadurch eine falsche Diagnose bewirken. Eine andere Reihe von quantitativen und gleichzeitig empfindlicher gestaltenden Methoden verzichtet deshalb auf die Erhöhung der Dosen des Patientenserums und beschränkt sich darauf, von den Konstituentien des hämolytischen Systems, insbesondere dem Komplement, aber auch dem Ambozeptor, quantitativ abgestufte Mengen zu verwenden. Es ist nun ohne weiteres zuzugeben, daß die Originalmethode mit einem großen Ueberschuß an Komplement arbeitet, so daß schon weit geringere Mengen als vorgeschrieben (0,5 ccm $^1/_{10}$ Komplement) zur Lösung der betreffenden Blutkörperchenmenge in Verbindung mit der nach der Originalmethode vorgeschriebenen Ambozeptormenge genügen würden; die Gründe hierfür sind früher auseinandergesetzt. A. Wassermann drückte sich stets dahin aus, daß er es nicht für vorteilhaft halte, der Praxis eine subtilst zu behandelnde chemische Wage, die durch die geringste Kleinigkeit einen Ausschlag gibt, in die Hand zu geben, sondern daß eine Wage, die nur dann anzeigt, wenn das zu Wägende daraufgelegt wird, für die Praxis, um Fehldiagnosen zu vermeiden, vorzuziehen sei. Ohne weiteres ist aber einzusehen, daß naturgemäß die Wage viel leichter ausschlägt, wenn wir ihr die Arretierung, welche sie durch den großen Ueberschuß an Komplement oder durch den Ueberschuß an Ambozeptor in sich hat, und der erst von einem stark reagierenden Serum überwunden werden kann, wegnehmen. Die sogenannten empfindlicheren Methoden verzichten deshalb auf diesen Ueberschuß an Komplement.

Sie verfahren dann so, daß sie zuerst bestimmte Versuchsreihen anstellen. In diesen wird zuerst Ambozeptor, Blutkörperchen und Komplement angesetzt, wobei der Ambozeptor in abfallenden Mengen verwandt wird. Man erhält so die zur Hämolyse geringst nötige Menge Ambozeptor für die 10-proz. Komplementverdünnung. Alsdann wird in einer weiteren Versuchsreihe zur noch sichereren Einstellung des Systems ein Multiplum (nach Thomsen das Doppelte, nach Sormani

etwa das Zehnfache [s. später]) dieser geringsten Ambozeptormenge genommen und mit abfallenden Mengen Komplement und der gleichen Blutaufschwemmung angesetzt. Auf diese Weise erhält man nun die geringste Menge Komplement, die ausreicht, um für diese Ambozeptormenge Hämolyse zu erzielen, wohlgemerkt aber, ohne daß Extrakt dabei ist; denn wenn man nun zu einem so auf das genaueste eingestellten hämolytischen System Extrakt zufügt, so bleibt die Hämolyse aus, weil jeder Extrakt eine gewisse alleinhemmende Wirkung hat (s. oben), welche bei einem derart auf die Spitze des eben Nötigen getriebenen hämolytischen System genügt, um eine Hemmung des Hämolyse herbeizuführen. Infolgedessen ist man genötigt, daneben noch eine dritte Versuchsreihe anzustellen, indem man die Extraktgebrauchsdose zunächst mit abfallenden Mengen Komplement eine Stunde lang binden läßt und nun Blutkörperchen mit dem im zweiten Vorversuch verwendeten Ambozeptormultiplum zugibt und nunmehr die Komplementdose bestimmt, welche eben jetzt noch völlige Hämolyse ergibt. Diese sowie die betreffende Ambozeptormenge werden dann im Hauptversuchsröhrchen verwendet. Bei diesem Vorgehen schaltet man also jeden Ueberschuß von Komplement und Ambozeptor sowie die alleinhemmende Wirkung des Extraktes aus. Schon aus dieser kurzen Schilderung ist ersichtlich, daß die Anstellung der Reaktion nach diesen Prinzipien sehr viel komplizierter und subtiler ist und daher noch weit erfahrenere und geübtere Hände als die Originalmethode verlangt. Dies trifft in erhöhtem Maße noch zu, wenn man diese genaueste Einstellung des hämolytischen Systems mit quantitativ abfallenden Reihen des zu untersuchenden Serums bzw. Extraktes kombiniert. In dieser Hinsicht war der erste Autor Thomsen; seine Methode ist nach den eben auseinandergesetzten Prinzipien leicht verständlich. Er bestimmt zunächst die geringste Menge Ambozeptor für 0,8 ccm 10-proz. Komplementes, wie dies nachfolgende Tabelle zeigt.

Titrierung des Ambozeptors.

Ambozeptorverdünnung 0,1 : 100	NaCl-Lösung 0,9-proz.	Komplement Verdünnung 1 : 10	Schafblut 5-proz.
1 ccm	2,2 ccm	0,8 ccm	1 ccm
0,8 „	0,2 + 2,2 „	„	„
0,6 „	0,4 + 2,2 „	„	„
0,4 „	0,6 + 2,2 „	„	„
0,2 „	0,8 + 2,2 „	„	„
0,1 „	0,9 + 2,2 „	„	„

1 ccm

4 ccm

5 ccm

Diese Versuchsreihe braucht, da man sich auf die Unveränderlichkeit des Ambozeptors unter diesen Verhältnissen verlassen kann, nicht regelmäßig vor jeder Untersuchung angestellt zu werden, sondern genügt in ca. wöchentlichen Intervallen. Dagegen muß die folgende Versuchsreihe vor jedem Versuche angesetzt werden. In dieser handelt es sich darum, die geringst nötige Menge des an dem betreffenden Tage zur Verwendung kommenden Komplements zu be-

stimmen, und zwar für das doppelte Quantum der in obiger Versuchsreihe festgestellten geringsten Ambozeptormenge.

Vorversuch I. Titrierung des Komplements.

Komplement Verdünnung 1:10	NaCl-Lösung 0,9-proz.	Ambozeptorverdünnung. In jedem ccm 2 Einheiten	Schafblut 5-proz.
0,8 ccm	0,2 + 2 ccm	1 ccm	1 ccm
0,7 „	0,3 + 2 „	„	„
0,6 „	0,4 + 2 „	„	„
0,54 „	0,46 + 2 „	„	„
0,48 „	0,52 + 2 „	„	„
0,43 „	0,57 + 2 „	„	„
0,38 „	0,62 + 2 „	„	„
0,34 „	0,66 + 2 „	„	„
0,30 „	0,70 + 2 „	„	„

1 ccm

3 ccm

5 ccm

In der folgenden Versuchsreihe wird die oben erwähnte allein hemmende Wirkung des Extraktes berücksichtigt; es wird also dieselbe Versuchsreihe wie in der letztstehenden Tabelle angesetzt, indem Extrakt in der Gebrauchsdose mit fallenden Komplementmengen gemischt, eine Stunde binden gelassen, und dann die doppelte Menge Ambozeptor und Blutkörperchen zugefügt wird (wobei Thomsen stets 0,2 ccm alkoholischen frischen Normalherzextrakt (s. o.) verwendet, indem er annimmt, daß dieser stets völlig konstant sei).

Vorversuch III.

Titrierung der antikomplementären Kraft des Organextraktes.

Herzextrakt unverdünnt	Komplementverdünnung 1:10	NaCl 0,9 Proz.	Ambozeptor	Schafblut
0,2 ccm	1,0 ccm	0,8 + 1 ccm	1 ccm	1 ccm
„	0,9 „	0,9 + 1 „	„	„
„	0,8 „	2 „	„	„
„	0,7 „	0,1 + 2 „	„	„
„	0,6 „	0,2 + 2 „	„	„
„	0,54 „	0,26 + 2 „	„	„

3 ccm

5 ccm

Durch diese drei bzw. zwei Reihen ist nunmehr die geringst nötige Komplementmenge mit und ohne Extrakt festgestellt. Erstere wird nun im Hauptversuch für alle Röhrchen benutzt, welche mit Extrakt angesetzt werden müssen, letztere nur für die Serumkontrollen, die aber im Gegensatz zur Originalmethode nur mit der einfachen Serummenge angesetzt werden. Es wird dabei vorausgesetzt, daß ganz frisches Serum für sich allein nicht antikomplementär wirkt, so daß eine eigene Vorversuchsreihe für den geringsten Komplementbedarf unter Zusatz von Untersuchungsserum nicht nötig erscheint.

Zeigt sich aber wider Erwarten, daß in der Serumkontrolle nicht völlige Hämolyse eingetreten ist, d. h. ausnahmsweise das betreffende Serum alleinhemmend wirkte, dann muß nachträglich die Komplementmenge bestimmt werden, die für dieses Serum nötig ist, und zu allen Röhrchen des neu anzustellenden Hauptversuches diejenige Komplementmenge mehr zugegeben werden, als sich zur Ueberwindung der alleinhemmenden Wirkung des betreffenden Serums herausgestellt hat.

Mit dieser Methode auf das innigste verwandt ist die von Sormani ausgearbeitete quantitative Methode. Sie unterscheidet sich hauptsächlich dadurch, daß Sormani die Komplementmenge nicht für doppelte, sondern für ungefähr 10-fache Ambozeptordosen bestimmt. Es geschieht dies aus dem Grunde, um die in dem menschlichen Untersuchungsserum vorhandenen individuell schwankenden Mengen an Normalambozeptor zu einer zu vernachlässigenden Größe zu gestalten. Sormani rühmt seiner Methode nach, daß er dadurch nur mit genau eingestellten konstanten Reagentienmengen arbeite und daher mit allen Extrakten und allen Seren stets gleichbleibende und quantitativ vergleichbare Ausschläge erhalte.

Kromeyer & Trinchese versuchten ein ähnliches Resultat zu erreichen, indem sie anteigende Mengen von Serum mit gleichzeitig genau austitriertem Komplement ansetzen.

Das Prinzip bei all diesen Methoden ist aber stets das gleiche, möglichst keinen Ueberschuß an den Reagentien des hämolytischen Systems zu verwenden, um dadurch eine empfindlichere Methode zu bekommen. Daneben quantitative Beurteilung durch Abstufung, sei es der Extrakt-, sei es der Serummengen. Nochmals sei indessen darauf hingewiesen, daß die Vorteile dieser Methoden nur in den Händen der geübtesten Untersucher in die Erscheinung treten, während andernfalls den gröbsten Fehldiagnosen viel leichter als bei der Originalmethode Tür und Tor geöffnet ist.

VII. Verschiedener Ausfall der Reaktion.

Durch die Vervollkommnung der Technik der Serodiagnostik der Syphilis ist auch ein Vorkommnis weit seltener geworden, das Meirowski als paradoxe Seren bezeichnet hat.

Es sollte damit gekennzeichnet werden, daß ein und dasselbe Serum zu verschiedenen Zeiten verschiedene Resultate ergibt. Wir können uns in dieser Hinsicht nur dem anschließen, was Sachs & Ritz anführen, daß nämlich uns selbst, ebensowenig wie diesen Autoren, ein derartiges Verhalten öfters aufgestoßen ist, insofern, daß ein Serum, das vorher glatt positiv, oder umgekehrt, glatt negativ gewesen wäre, nun nach einiger Zeit der Aufbewahrung das entgegengesetzte Resultat gezeigt hätte. Voraussetzung dabei ist natürlich, daß die Sera in richtiger Weise aufbewahrt werden, wobei vor allem von Bedeutung ist, daß sie möglichst sofort nach der Abscheidung vom Blutkuchen bei 55° inaktiviert werden. Die weitere Voraussetzung ist, daß mit einem hämolytischen System, bzw. mit einer Gebrauchsdose von Extrakt gearbeitet wird, welche eine genügende Menge von Ueberschuß über das gerade zum Reaktionsausfalle nötige Maß enthält. Wir haben soeben bei der Besprechung der quantitativen Methoden und schon früher darauf hingewiesen, daß alle Methoden, welche darauf abzielen, durch knappe Einstellung

der einzelnen Reagentien eine sogenannte empfindlichere Methode der Serodiagnostik zu erzielen, die Gefahr in sich schließen, daß einfache physikalisch-chemische Veränderungen in dem Untersuchungsserum zu einer Hemmung der Hämolyse führen und dadurch ein falsches Resultat geben können. Auch das Umgekehrte ist möglich, indem besonders bei aktiv aufbewahrten Seris chemische Veränderungen nach der Seite der alkalischen Reaktion auftreten, so daß ein solches, vorher positives Serum negativ wird. Es gilt eben auch hier der Satz, daß mit der Vervollkommnung der Technik derartige im Beginn der Serodiagnostik relativ häufige Vorkommnisse immer seltener werden und in der Hand des die Serodiagnostik der Syphilis nicht nur mechanisch, sondern wissenschaftlich beherrschenden Untersuchers heute kaum mehr vorkommen.

Vom gleichen Gesichtspunkte ist auch die Tatsache zu beurteilen, daß der Reaktionsausfall eines und desselben Serums häufig so verschiedenartig sein soll, wenn es verschiedenen Untersuchern zugesandt wird. Abgesehen davon, daß, wie wir gesehen haben, die von den einzelnen Untersuchern angewandte Methodik schwankt, kommt es, wie bereits mehrfach hervorgehoben, in allererster Linie auf den Untersucher selbst an. Die Reinigung der Reagenzgläser, die genaue Einstellung aller Reagentien, die Zeit der Beobachtung, die Beurteilung, d. h., ob man einen ungelösten Rest von Blutkörperchen noch als positive Reaktion auffaßt oder nicht (s. o.), ist individuell eine äußerst verschiedene, und so wird man in dieser Hinsicht nicht eher eine Abhilfe erwarten können, als bis diejenige Reaktion, die man „Wassermannsche Reaktion" nennt, nach ganz einheitlichen Prinzipien durchgeführt und beurteilt wird. Denn sehr viele Reaktionen, die heute unter dem Namen „Wassermannsche Reaktion" gehen, unterscheiden sich in den wichtigsten Punkten von der für diese Reaktion angegebenen Methodik.

Ganz anders liegt es mit der Frage, ob das Serum eines Syphilitikers, in kurzen Zwischenpausen entzogen, ohne daß während der verschiedenen Blutentziehungen eine spezifische Behandlung eingeleitet wurde, auch in der Hand ein und desselben Untersuchers einen verschiedenen Reaktionsausfall ergeben kann. Dieses Vorkommnis ist auch nach unserer Erfahrung nicht zu leugnen. Allerdings sieht man dies nur bei Seren, die schwach positiv sind. Es hat dies aber für den Kenner der Immunitätsverhältnisse nichts Ueberraschendes. Wir wissen auch von anderen Infektionskrankheiten, daß die spezifischen Stoffe im Serum zeitweise großen quantitativen Schwankungen unterliegen. Was hierfür die Ursachen sind, ist uns, besonders für die bei der Serodiagnostik der Syphilis in Frage kommenden Stoffe, deren Wesen noch ungeklärt ist, unbekannt. Vielleicht ist die in jüngster Zeit erschienene Mitteilung von Müller (Wiener klinische Wochenschrift, Nr. 21, 1913) geeignet, hier aufklärend zu wirken. Der genannte Autor will bei einer Reihe von Fällen beobachtet haben, daß die infolge von Kuren negativ gewordene Reaktion wieder ins Positive umschlug, wenn die betreffenden Patienten eine erfolgreiche Cutinreaktion (s. S. 1007) nach Injektion sterilen wässerigen Extraktes aus menschlichen syphilitischen Produkten durchgemacht hatten. Sollte sich das bestätigen, dann wäre die Wassermannsche Reaktion als Ausdruck einer Reaktion des Organismus auf die Resorption spezifischer syphilitischer Produkte anzusprechen, und es wäre dann

das zeitweise Schwanken des Titers an den betreffenden Stoffen im Serum so aufzufassen, daß zeitweise nur wenig oder nichts von derartigen Krankheitsprodukten zur Resorption kommt.

VIII. Das Vorkommen der Wassermannschen Reaktion bei nicht luetischen Erkrankungen.

Wenn man sich ein Bild von dem Vorkommen der Wassermannschen Reaktion bei nichtluetischen Erkrankungen machen will, so muß man sich vor allen Dingen zwei Tatsachen vor Augen halten: erstens das Faktum, daß die Syphilis nach der Tuberkulose die verbreitetste Infektionskrankheit ist, die noch dazu ungemein häufig erblich, also ohne Wissen des Erkrankten und ohne Primäraffekt übertragen wird, und zweitens, daß diese Krankheit viele Jahre hindurch, ohne irgendwelche Symptome zu machen, latent verlaufen kann. Dadurch ist von selbst erklärt, daß wir bei jeder anderen Krankheit den gleichen Prozentsatz Wassermannsche Reaktion erhalten müssen, wie in der Gesamtbevölkerung. Es kann demnach erst dann davon gesprochen werden, daß eine nichtsyphilitische Erkrankung als solche die Wassermannsche Reaktion ergibt, wenn diese bei derselben gesetzmäßig oder doch so überwiegend häufig vorkommt, daß der Prozentsatz der Reagierenden in keinem Verhältnis zu dem Prozentsatz der Reagierenden aus der Gesamtbevölkerung steht. Daher haben diejenigen Veröffentlichungen, welche melden, daß ein Fall irgendeiner Krankheit, die nicht syphilitisch war, die Reaktion gab, keinen Wert. In der Tat hat sich im Laufe der Jahre mit der zunehmenden Verbesserung der Technik sehr bald herausgestellt, daß für eine ganze Anzahl von Krankheiten, die zu Beginn der Serodiagnostik der Syphilis als angeblich ebenfalls die Wassermannsche Reaktion zeigend auf Grund solcher vereinzelter Fälle beschrieben wurden, diese Angaben nicht stimmen. Bei anderen, wie z. B. bei Aorteninsuffizienzen, gewissen Formen der Nephritis u. a. m., bei denen ebenfalls in der ersten Zeit die Wassermannsche Reaktion als positiv und daher angeblich nicht spezifisch, beschrieben wurde, hat sich dann das Umgekehrte ergeben, daß die Wassermannsche Reaktion regelmäßig vorhanden ist, und sehr bald zeigte dann die weitere Forschung, daß eben diese Affektionen ausnahmslos syphilitischer Natur sind. Naturgemäß mußte es schon vor Einführung der Serodiagnostik der Syphilis und in der ersten Zeit danach die Hauptaufgabe sein, alle möglichen anderen Krankheiten daraufhin zu untersuchen, ob sie eine Wassermannsche Reaktion öfters als zu erwarten stand, ergaben, um sich so einen Einblick in die praktische Zuverlässigkeit dieser Untersuchungsmethode zu verschaffen. Es sind denn auch in dieser Hinsicht Tausende von Einzeluntersuchungen angestellt worden, so daß man heute wohl sagen kann, daß es keine Krankheit mehr geben dürfte, die in dieser Hinsicht nicht durchgeprüft ist.

Das Endergebnis dieser Kontrolluntersuchungen war, daß das Vertrauen der Praktiker zur diagnostischen Bedeutung der Wassermannschen Reaktion fest gegründet wurde.

Was nun die Spezifizität der Wassermannschen Reaktion angeht, so ist für jeden mit biologischen Reaktionen Vertrauten selbstverständlich, daß es eine strenge Spezifizität, welche nur auf Syphilis beschränkt ist, nicht geben kann. Vielmehr sehen wir bei

jeder biologischen Reaktion (siehe Agglutination, Präzipitation), daß von einem Serum Antigene, welche biochemisch sich äußerst nahestehen, gleichmäßig beeinflußt werden. Dieses Vorkommnis ist unter der Bezeichnung „Gruppenreaktion" allgemein bekannt. Es konnte daher von vornherein nichts Ueberraschendes haben, daß andere Spirochätenerkrankungen, z. B. Recurrens oder Frambösie, die gleiche Reaktion ergeben. Ja, da wir durch die SCHAUDINNschen Untersuchungen wissen, daß die Spirochäten äußerst nahe den Trypanosomen stehen, diese letzteren aber wiederum anderen Protozoen, so war von vornherein zu erwarten, daß auch eine Reihe von Protozoenerkrankungen eine ähnliche Reaktion ergeben würden.

Hierzu kommt noch, daß heute in einem großen Teil der Untersuchungslaboratorien mit einem alkoholischen Extrakt aus normalen Organen die WASSERMANNsche Reaktion angestellt wird, und daß dieser (vgl. oben) nicht so spezifisch ist wie der alkoholische, geschweige denn wässerige Extrakt aus syphilitischen Organen.

Gehen wir nun im einzelnen die nichtsyphilitischen Erkrankungen durch, so finden wir eine Gruppe von Krankheiten, welche fast regelmäßig mit positiver WASSERMANNscher Reaktion einhergehen. Das sind in erster Linie Frambösie-, Recurrens- und Trypanosomenerkrankungen. Der Grund hierfür ist bereits oben auseinandergesetzt. Abgesehen von diesen ist es wichtig zu wissen, daß auch Malaria WASSERMANNsche Reaktion zu geben imstande ist. Die ersten Angaben hierüber sind von BÖHM.

Die weiteren Angaben über Malaria lauten widersprechend, indem MICHAELIS & LESSER, MUCH & EICHELBERG, sowie BÖHNEL bei dieser Erkrankung WASSERMANNsche Reaktion positiv fanden, während BAUER & MEIER, BOAS & CZITZNAWEROW negative Ergebnisse hatten. LANGE fand gleichfalls bei 13 untersuchten Fällen von Malaria negative Ergebnisse. Diese widersprechenden Angaben waren für A. v. WASSERMANN die Veranlassung, G. MEIER nach Italien zu entsenden, um dort zusammen mit BONFIGLIO an einem größeren Krankenmaterial die Frage zu studieren.

Dabei stellte es sich heraus, daß die Malariakranken, solange sie Malariaparasiten im Blute haben, in ca. 80 Proz. die WASSERMANNsche Reaktion ergaben. In einigen Fällen soll die Reaktion noch mehrere Monate nach Ablauf des Fiebers bestanden haben, doch sind über diesen Punkt der Reaktionsandauer bei Malaria nach sicherem Verschwinden der Parasiten noch weitere Untersuchungen nötig. Diese Tatsache ist praktisch wichtig, indem man bei Leuten, die aus Malariagegenden kommen und eine positive Reaktion zeigen, ohne daß klinisch etwas für Lues spricht, zunächst eine Chininkur einleiten wird und dann etwa 6 Wochen später die Reaktion noch einmal macht.

Außer den eben genannten Krankheiten kennen wir nur noch die Lepra, und zwar in erster Linie die tuberöse Form, welche die WASSERMANNsche Reaktion beinahe regelmäßig ergibt. Bei anästhetischer Lepra fällt die Reaktion weit seltener positiv aus. Bei Lepra fand zuerst EITNER positive Reaktion, eine Tatsache, die dann bald von WECHSELMANN & G. MEIER, JUNDELL, ALMKVIST und anderen Autoren bestätigt werden konnte. Auch diese Tatsache war für A. v. WASSERMANN Grund, G. MEIER zu veranlassen, an einem größeren Krankenmaterial die Verhältnisse zu studieren. Es geschah dies in der Leproserie Norwegens. Bei diesen Untersuchungen stellte

es sich heraus, daß in der Tat die tuberöse Lepra fast regelmäßig die Wassermannsche Reaktion, sogar mit wässerigem Extrakt aus syphilitischer Leber, gibt. G. Meier konnte aber zeigen, daß sich die Lepraseren dadurch von den syphilitischen unterscheiden, daß erstere nicht nur allein mit syphilitischem Antigen, sondern auch mit Tuberkulin Komplementbindung ergeben, welch letzteres Phänomen die Sera von Syphilitikern nicht zeigen.

Von russischen Autoren ist behauptet worden, daß man auch durch wässerige Extrakte aus Lepromen als Antigen ein Lepraserum von einem syphilitischen unterscheiden kann, indem das Lepraserum weit stärker mit dem leprösen als mit dem syphilitischen Antigen reagiere

Die soeben genannten Krankheiten sind die einzigen, bei welchen nach unserer Erfahrung tatsächlich die Wassermannsche Reaktion mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit positiv ausfällt. Praktisch spielt dies keine Rolle, besonders nicht für unsere Zonen, da es sich bei allen diesen um Krankheiten handelt, die schon klinisch leicht von Syphilis unterschieden werden können. Was aber speziell Recurrens-, Frambösie- und Trypanosomenerkrankungen angeht, so wäre selbst ein diagnostischer Irrtum kein Unglück, da bei diesen Krankheiten die Therapie die gleiche ist, wie bei Lues. Wir sehen also hier eine Gruppe von Krankheiten, die diagnostisch durch ein und dieselbe Reaktion als zusammengehörig erwiesen und entsprechend auch von ein und derselben Gruppe ätiologisch wirkender Heilmittel (Salvarsan) spezifisch beeinflußt werden.

Neben den soeben besprochenen Krankheiten ist nun, wie schon oben erwähnt, auf Grund einzelner Beobachtungen auch für andere die Behauptung aufgestellt worden, daß bei ihnen die Wassermannsche Reaktion vorkomme. In dieser Hinsicht ist die wichtigste der Scharlach. Much & Eichelberg berichteten zuerst, daß sie bei 10 unter 25 Scharlachfällen positive Wassermannsche Reaktion gefunden haben. Allerdings haben diese Untersucher mit einer erhöhten Serumdose, nämlich mit einer 30-proz. anstatt mit einer 20-proz. Serumverdünnung gerabeitet. Infolge dieser Angaben wurden in der folgenden Zeit zahlreiche Scharlachfälle untersucht. Die Befunde der Autoren lauten sehr widersprechend. So konnte Jochmann & Toepfer bei 33 Scharlachfällen keine positive Reaktion finden. Boas & Hauge fanden unter 61 Scharlachfällen 1mal positive Reaktion, die aber nach 14 Tagen verschwand. Hecht, Lateiner & Wilenko berichten von 105 Fällen mit 3 positiven Reaktionen, Höhne von 133 Fällen mit einer positiven Reaktion. G. Meier fand bei 52 Fällen überhaupt keine positive Reaktion (Untersuchung mit wässerigen spezifischen Extrakten), Bruck & Cohn dagegen unter 28 Fällen 8 positive Reaktionen. Alle Untersucher sind sich darüber einig, daß, wenn überhaupt die Reaktion da ist, sie sehr rasch nach Ueberstehen des Scharlachs abklingt und daher zu klinischen Fehlschlüssen kaum jemals Veranlassung geben kann.

Außer bei Scharlach wurde das Vorkommen der Wassermannschen Reaktion hauptsächlich noch für maligne Tumoren und Tuberkulose behauptet, besonders in dem Stadium, wo diese Krankheiten bereits zu einer ausgesprochenen Kachexie geführt haben. Weil & Braun behaupteten, unter 21 Phthisen 2mal, unter 14 Fällen von malignen Tumoren sogar 4mal positive Wassermannsche Reaktion gefunden zu haben.

ELIAS, NEUBAUER, PORGES & SALOMON geben an, unter 25 Fällen von Tuberkulose 5mal eine ganz schwache Hemmung gesehen zu haben, von der sie aber selbst mitteilen, daß sie mit einer richtigen WASSERMANNschen Reaktion bei Syphilis kaum hätte verwechselt werden können. BOAS fand unter 49 Fällen von Tuberkulose 3 positive Reaktionen, von denen 2 sicher durch Syphilis zu erklären waren. A. v. WASSERMANN selbst hat sehr zahlreiche Tuberkulosefälle zur Kontrolle in seinem Laboratorium untersuchen lassen. Es fanden sich nur zwei als positiv reagierende, von denen alsdann ohne weiteres frühere spezifische Behandlung wegen Syphilis zugegeben wurde. Es dürfte also heute feststehen, was auch von niemand mehr geleugnet wird, daß Tuberkulose als solche keine WASSERMANNsche Reaktion ergibt.

Positive Reaktionen bei malignen Tumoren sind von SIMON, SCHENK, ELIAS, NEUBAUER, PORGES & SALOMON beobachtet worden. ELIAS und seine Mitarbeiter bemerken aber selbst, daß es bei diesen, meist älteren Patienten, schwer ist, vorausgegangene syphilitische Infektion auszuschließen. BOAS fand unter 32 Patienten mit malignen Tumoren keine positive Reaktion, ebensowenig BAUER & MEIER. Auf der WASSERMANNschen Abteilung wurden zahlreiche Kontrolluntersuchungen an malignen Tumoren vorgenommen, die niemals ein divergentes Resultat ergaben. LANGE hat im Laufe der Jahre ungefähr 60 Fälle von malignen Tumoren untersucht, darunter befand sich eine positive WASSERMANNsche Reaktion bei einem Zungencarcinom. Diese nehmen aber, wie man weiß, eine besondere Stellung ein, da sie sehr häufig auf Basis alter Plaques entstehen. Die Angabe von v. DUNGERN & CAAN, daß sie unter 85 Fällen von Carcinom 35 positive Reaktionen fanden, steht ganz vereinzelt da und dürfte wohl in der Methodik begründet sein.

Bei Pneumonie fanden WEIL & BRAUN 4mal positive Reaktion unter 12 Fällen; BOAS dagegen unter 48 Fällen 2mal, die aber anamnestisch syphilisverdächtig waren. Auch bei Typhus wollen WEIL & BRAUN positive Reaktion gesehen haben. BAUER & MEIER sowie BOAS konnten dies nicht finden.

Bei Diabetes fanden positive Reaktionen: EICHELBERG, WEIL & BRAUN, sowie ELIAS und seine Mitarbeiter. Keine positive Reaktion fanden G. MEIER und BAUER, sowie BOAS. LANGE fand unter 40 Diabetesfällen einmal positive Reaktion. Dabei muß ganz besonders berücksichtigt werden, daß es zweifellos eine echt luetische Form von Diabetes gibt, bei der sogar die spezifische Behandlung indiziert ist. A. v. WASSERMANN steht daher, nach den Erfahrungen, die in seinem Laboratorium bei Diabetes gemacht wurden, auf dem Standpunkt, daß, wenn bei dieser Krankheit eine positive Reaktion vorhanden ist, eine spezifische Kur eingeleitet werden soll.

Ueber vereinzelte positive Reaktionen finden sich in der Literatur dann noch Angaben bei Pellagra, HODGKINscher Krankheit, Beri-Beri, Lupus erythematosus.

Von DREYER & FIELD wurde behauptet, daß bei Bleiintoxikationen sich positive WASSERMANNsche Reaktion zeige, auch SCHNITTER kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß wahrscheinlich gelegentlich eine positive Reaktion bei Bleivergiftung auftreten könne, doch wurde dies von HILGERMANN nach Untersuchung von 35 Fällen und von PERUSSIA (38 Fälle mit negativer Reaktion) bestritten; letz-

terer konnte auch bei experimenteller Bleivergiftung am Kaninchen das Ausbleiben einer positiven Reaktion nachweisen.

Bei Eklampsie wollen Gross & Bunzel vorübergehend positive Reaktionen gesehen haben. Boas konnte diesen Befund an 7 Fällen nicht bestätigen. Bei Dementia praecox, multipler Sklerose, alkoholischer Pseudotabes, Epilepsie und Hirntumoren sollen vereinzelt positive Reaktionen gesehen worden sein. Die erfahrensten Autoren auf diesen Gebieten, wie F. Plaut, Boas, die Untersucher des Wassermannschen Laboratoriums, konnten diese Angaben nicht bestätigen. Ebensowenig konnte C. Lange auf Grund eines sehr zahlreichen Materiales derartige abweichende Reaktionen sehen. Much fand einmal bei Angina Vincenti positive Reaktion, Sobernheim dagegen fand bei einem Fall negative Reaktion, Boas desgleichen bei zwei Fällen, Lange hatte Gelegenheit, 5 Fälle mit negativem Resultat zu untersuchen. Bei Icterus soll nach Bar & Doney Verzögerung der Hämolyse vorkommen. Boas bestreitet dies. Lange hat zahlreiche ikterische Seren untersucht, ohne dies bestätigen zu können. Im Gegenteil hatte er den Eindruck, als ob Icterus bei sicher bestehender Lues die Reaktion weniger stark gestalte. Von Wolfsohn wurde das vorübergehende Vorkommen einer positiven Wassermannschen Reaktion nach Narkose behauptet, Reichert bestätigte diesen Befund. Boas konnte nichts Derartiges finden. Die Frage, die ja nur theoretisches Interesse hat, muß demnach als unentschieden angesehen werden, doch wäre sie leicht an einem größeren Material zu entscheiden.

Ueberblicken wir sonach das gesamte Material, so können wir sagen, daß die Wassermannsche Reaktion außer bei Syphilis nur noch bei anderen Spirochäten- und Protozoenerkrankungen, sowie bei Lepra tuberosa, doch bei letzterer in serologisch zu unterscheidender Weise, vorkommt. Sind also diese Krankheiten auszuschließen, so sind wir berechtigt, auf den positiven Ausfall einer Wassermannschen Reaktion hin, sofern diese Reaktion mit inaktivierten Seren ausgeführt wird, die Diagnose auf luetische Infektion zu stellen.

Diese Tatsache ist heute wohl allgemein anerkannt, zumal im Laufe der Jahre in äußerst zahlreichen Fällen die Richtigkeit einer bei Lebzeiten überraschend erschienenen Wassermannschen Reaktion durch die Obduktion bestätigt werden konnte. Wir wissen eben heute gerade durch die Wassermannsche Reaktion, daß die Lues viel verbreiteter ist als man bisher annahm, daß sie besonders bei Frauen ungemein häufig ohne Primäraffekt und ohne stärkere klinische Symptome zu machen, einsetzen und dann jahrelang latent verlaufen kann, so daß die Betreffenden von ihrer Infektion nichts wissen (Baisch). Erst die Wassermannsche Reaktion weist dann das Bestehen derselben nach. Gerade darin liegt ja der Wert der Serodiagnostik der Syphilis. Wir haben eben durch dieselbe die gleiche Erfahrung gemacht, wie bei allen anderen Infektionskrankheiten, bei denen man eine exakte biologische oder bakteriologische Diagnostik gewann, daß leichteste Fälle der Infektion, die dem Infizierten selbst klinisch gar nicht zum Bewußtsein kommen, mit allen Uebergängen bis zum schwersten und stürmischsten Verlauf, vorkommen. Genau wie es Typhusinfizierte gibt, deren Typhusinfektion nur durch bakteriologische Diagnostik, nicht aber durch sichtbare Krankheitserscheinungen nachgewiesen

werden kann, so ist dies auch bei Lues der Fall. Wir haben heute das volle Recht, zu sagen, daß (die einwandfreie Ausführung der Reaktion natürlich vorausgesetzt), so überraschend im einzelnen Falle der positive Ausfall einer Wassermannschen Reaktion erscheinen mag, man mit der Diagnose Lues kaum fehlgehen wird, besonders wenn bei Wiederholung nach einigen Wochen die Reaktion noch ebenso stark vorhanden ist. Ob freilich diese luetische Infektion dann für das Vorhandensein der betreffenden Krankheitssymptome verantwortlich zu machen ist (s. später), ist eine Frage, die nur von seiten des behandelnden Arztes auf Grund der Gesamtverhältnisse beantwortet werden kann.

IX. Die Wassermannsche Reaktion in anderen Körperflüssigkeiten.

Bereits im Jahre 1906 konnten Wassermann & Plaut durch systematische Untersuchungen an einer größeren Anzahl von Paralytikern zeigen, daß die Wassermannsche Reaktion nicht nur im Serum, sondern auch im Lumbalpunktat der Paralytiker regelmäßig vorkomme. Seit dieser Zeit datiert ein Umschwung in der Auffassung der sogenannten metaluetischen Erkrankungen, insofern durch diese Befunde die letzten Zweifel über den Zusammenhang zwischen Lues, Paralyse und Tabes beseitigt wurden. Dieser Befund hat aber nicht nur theoretisches Interesse, sondern die Prüfung auf Wassermannsche Reaktion im Liquor gehört jetzt zu den täglich in Anwendung gezogenen Untersuchungsmethoden, die von größter Bedeutung ist.

Was nun die Technik der Untersuchung des Liquors angeht, so unterscheidet sie sich etwas von derjenigen des Serums. Die Unterschiede sind in den Eigenschaften des Liquors begründet. Dieser enthält im Gegensatz zum Serum nie Komplement, infolgedessen ist es nicht nötig, denselben zu inaktivieren, es genügt, durch leichtes Zentrifugieren oder Absitzenlassen die etwa darin suspendierten zelligen Elemente zu entfernen. Da fernerhin der Liquor cerebrospinalis niemals eine irgendwie in Betracht kommende Eigenhemmung ergibt, so kann man denselben in weit größeren Mengen zur Anwendung bringen, als dies bei dem Serum der Fall ist, wie dies durch Hauptmann & Hössli in Vorschlag gebracht wurde. Diese Autoren steigerten die Liquormengen bis zur Verwendung des unverdünnten Liquors im Gegensatze zu der früher üblichen 20-proz. Verdünnung. Dadurch wurden die positiven Ergebnisse viel zahlreicher. Normaler Liquor in den gleichen Konzentrationen angewandt, ergibt niemals die Wassermannsche Reaktion. Die Hauptmannschen Resultate wurden von Nonne, E. Fränkel und vielen anderen Untersuchern bestätigt. Auch Lange, der über ein Material von ca. 1000 Wassermannschen Reaktionen im Liquor verfügt, kann den Erfahrungen von Hauptmann durchaus beipflichten. Die Untersuchung eines Liquors unterscheidet sich also nur darin von der eines Serums nach der oben beschriebenen Originalmethode, daß man an Stelle des halben Kubikzentimeters einer 20-proz. inaktivierten Serumverdünnung einen halben Kubikzentimeter unverdünnten, nicht inaktivierten Liquors verwendet. Die gesamte übrige Methodik bleibt dieselbe, wie sie für das Serum angegeben wurde.

Die wichtigste Tatsache nun, welche die Wassermannsche Reaktion im Liquor betrifft, ist die, daß der Liquor cerebrospinalis in bezug auf die Wassermannsche Reaktion völlig unabhängig vom Serum ist, indem ein Luetiker, so lange er keine spezifischen Veränderungen im Zentralnervensystem besitzt, positive Wassermannsche Reaktion im Blut, aber negative in der Lumbalflüssigkeit zeigt. Andererseits kommen, wie die neuen Untersuchungen (Lange) ergeben haben, relativ häufig Fälle vor, wo das Verhältnis umgekehrt liegt, d. h. daß bei luetischen Veränderungen des Zentralnervensystems nur der Liquor positiv, dagegen das Blutserum negativ reagiert. Diese Fälle sind deshalb praktisch von ganz besonderer Bedeutung, weil bei ihnen die biologische Diagnose überhaupt nur durch die Untersuchung des Liquors gestellt werden kann. Endlich kommen selbstredend, und zwar in der überwiegenden Zahl, Fälle vor, wo sowohl der Liquor, wie das Serum positiv reagieren. Die Wassermannsche Reaktion im Liquor ist absolut beweisend für eine luetische Infektion des Zentralnervensystems. Sie ist nicht nur ein konstitutionelles, sondern ein richtiges Organsymptom. Wie Lange in zahlreichen Untersuchungen feststellen konnte, tritt die Wassermannsche Reaktion in der Lumbalflüssigkeit niemals als isoliertes Phänomen auf, sondern ist regelmäßig mit Lymphocytose, Nonnescher Reaktion und Langescher Goldreaktion verknüpft. Man kann deshalb oft schon nach dem Ausfalle der drei eben genannten Reaktionen voraussagen, ob eine Wassermannsche Reaktion im Liquor positiv sein wird oder nicht.

Was nun die Häufigkeit des Vorkommens der Wassermannschen Reaktion im Liquor angeht, so sind am wichtigsten die Befunde bei Paralyse. Hier ist die Wassermannsche Reaktion ausnahmslos so positiv, daß man, wie F. Plaut mit Recht zuerst hervorhob, auf Grund einer einwandsfreien negativen Wassermannschen Reaktion im Serum und Lumbalflüssigkeit, die Diagnose Paralyse ausschließen kann.

Dies ist die einzige Krankheit, wo man auf Grund einer negativen Reaktion bestimmte diagnostische Schlüsse ziehen darf. Bei Tabes, für welche die ersten Untersuchungen von A. Neisser & Bruck sowie Schütze vorliegen, ist die Wassermannsche Reaktion nach den neueren Ergebnissen in Serum und Liquor in über 90 Proz. der Fälle positiv. Es finden sich Fälle mit negativem Serum und positivem Liquor, ebenso umgekehrt. Bei ganz beginnender Tabes kann eventuell die Wassermannsche Reaktion im Serum und Liquor negativ sein, zeigt aber der Liquor sich dann auch bei wiederholten Untersuchungen, und nicht nur gegenüber der Wassermannschen Reaktion, sondern auch den anderen drei oben genannten Reaktionen negativ, dann kann man auch die Diagnose Tabes ausschließen.

Besonders praktisch wichtig sind die Ergebnisse bei der sogenannten Hirn-Lues. Bei dieser Krankheit, unter welcher ja alle möglichen spezifischen Störungen des Zentralnervensystems zusammengefaßt werden, konnte Lange in über 30 Proz. der Fälle den sogenannten Typus inversus nachweisen, d. h. daß die Wassermannsche Reaktion im Serum negativ, dagegen positiv in der Lumbalflüssigkeit war.

Gerade hieraus ersieht man die eminente Bedeutung der Reaktion im Liquor, da solche Fälle häufig eine Zeitlang völlig symptomlos

verlaufen, und trotzdem sicher bereits Spirochäten im Zentralnervensystem beherbergen, ein Zustand, der rechtzeitig erkannt und behandelt, völlig ausheilen kann, andererseits aber die große Gefahr bietet, daß sich eine sogenannte metaluetische, d. h. irreparable Veränderung anschließt. — Denn durch die neuesten Untersuchungen von Noguchi, Marinesco u. a. wissen wir heute, daß diese sogenannten metaluetischen Erkrankungen, wie Paralyse und Tabes, gleichfalls nichts anderes als Spirochäteninfektionen sind, worauf ja bereits die Wassermann-Plautschen serodiagnostischen Befunde bei Paralyse hinwiesen. Noguchi und späterhin Marinesco ist es gelungen, in den Schnitten vom Gehirn bei Paralyse und vom Rückenmark bei Tabes die Spirochäten nachzuweisen. F. Plaut, der sich ganz besonders um die Erforschung der Wassermannschen Reaktion im Liquor und im Serum bei Erkrankungen des Zentralnervensystems verdient gemacht hat, kommt nach seinen Erfahrungen zu dem Resultate, daß die Mehrzahl der Fälle von Lues cerebri ein besonderes Verhalten boten. Dieses bestand darin, daß die Lumbalflüssigkeit erhöhte Lymphocytenzahl, dagegen keine Wassermannsche Reaktion zeigte, während das Serum positiven Wassermann ergab. Es ist aber zu bemerken, daß Plaut (die Arbeit stammt aus dem Jahre 1909) noch mit den damals üblichen geringen Mengen Lumbalflüssigkeit arbeitete, während wir jetzt nach Hauptmann das Fünffache des damals von Plaut angewendeten Volumens verwenden, so daß hieraus der Widerspruch der früheren Plautschen Angaben mit den neueren Ergebnissen sich vielleicht erklärt.

Praktisch muß nach alledem die Schlußfolgerung gezogen werden, bei jedem Luetiker im Laufe der ersten beiden Jahre nach der Infektion wenigstens einmal die Wassermannsche Reaktion im Lumbalpunktat vorzunehmen. Sehr häufig hat man bereits klinisch einige Anhaltspunkte, aus denen man einen Verdacht auf eine latente Infektion des Zentralnervensystems herleiten kann. In erster Linie steht hierbei eine jeder Behandlung trotzende positive Wassermannsche Reaktion im Serum. Wo man dies sieht, soll man immer daran denken, daß die Spirochäten eventuell ihren Sitz bereits im Zentralnervensystem aufgeschlagen haben, und zwar an Stellen, woselbst sie der bis dahin angewandten Therapie nicht zugängig waren.

Andererseits muß mit der unbegründeten Vorstellung gebrochen werden, als ob Patienten, die schwere syphilitische Affektionen der Haut und Schleimhäute, oder schwere tertiäre Erkrankungen durchmachen, von Infektionen des Zentralnervensystems verschont blieben. Gerade das Umgekehrte scheint der Fall zu sein. Bei schweren gummösen Prozessen, bei schweren sekundären Exanthemen, finden sich sehr häufig Veränderungen des Liquor. Merkwürdigerweise zeigen ferner auch ausnahmslos Fälle von syphilitischer Alopezie spezifische Liquorveränderungen, ferner Fälle von Iritis, Neuritis optica, Augenmuskelstörungen und akute Ertaubung auf luetischer Basis.

Was nun die übrigen Körperflüssigkeiten angeht, so findet man die für Lues spezifischen Substanzen nicht im eiweißfreien Urin, in der Tränenflüssigkeit und im Speichel. Die Untersuchung des Spermas ist aus technischen Gründen nicht möglich. Dagegen findet man, wie ohne weiteres zu erwarten ist, die Wassermannsche Reaktion in allen eiweißhaltigen Exsudaten und Transsudaten der verschiedenen Körperhöhlen, also Ascites-, Hydrothorax-

und Hydrocelen-Flüssigkeit usw. Auch der Inhalt von Hautblasen gibt bei positivem Blut die Reaktion.

Eine besondere Besprechung benötigen noch das Vorkommen der Wassermannschen Reaktion im eiweißhaltigen Urin, im vorderen Augenkammerwasser, in der Milch, sowie in dem Placentarserum.

Die Milch untersuchte zuerst Bab, und zwar mit positivem Erfolge. Thomsen hat ausführlichere Untersuchungen über den Ausfall der Wassermannschen Reaktion in der Milch angestellt und ebenfalls sehr häufig positive Resultate, ja sogar bei negativem Blutbefund, konstatiert. Der Ausfall der Reaktion ist der Stärke nach verschieden, je nachdem die Wöchnerinnen stillen oder nicht. Bei stillenden Frauen soll nach Thomsen die Reaktion in den ersten Tagen nach der Entbindung am stärksten sein, während bei nicht stillenden Frauen der Grad der Reaktion in der ersten Woche nach der Entbindung ungefähr gleich bleibt.

Nach unserer Erfahrung muß man mit der Beurteilung eines Reaktionsausfalles bei Milch vorsichtig sein, da auch normale Milch durch ihren starken Fettgehalt eine sehr starke Eigenhemmung gibt, die häufig auch durch Verdünnung der Milch nicht genügend überwunden werden kann; infolgedessen können unserer Erfahrung nach bei der Milch leicht Fehldiagnosen vorkommen, und würden wir abraten, beispielsweise bei Ammenuntersuchungen, die Milch statt des Serums zu benutzen. Die Untersuchungen auf Wassermannsche Reaktion mit Milch haben also mehr wissenschaftliches als praktisches Interesse, indem sie eben zeigen, daß die spezifischen Substanzen, welche die Luesreaktion ergeben, in die Milch übergehen können.

Die ersten Angaben über positiven Ausfall der Wassermannschen Reaktion im Urin machten Blumenthal & Wile. Sie fanden indessen ebenso wie Höhne & Pollio, daß man beim gleichen Patienten bessere Resultate mit Serum als mit Urin erzielt. Die entscheidenden Untersuchungen über das Verhalten des Urins gegenüber der Wassermannschen Reaktion machte Richard Bauer. Dieser wies nach, daß man im Urin nur dann eine positive Wassermannsche Reaktion erhält, wenn der Urin eiweißhaltig und die Reaktion gleichzeitig im Serum positiv ist. R. Bauer bestimmte auch durch chemische Untersuchungen, an welche Portion des Harneiweißes (Globuline) die Reaktion gebunden ist. Ob man aus der Tatsache, daß der eiweißhaltige Urin die Reaktion gibt, mit Sicherheit den Rückschluß machen kann, daß eine luetische Nephritis vorliegt, darüber sind die Meinungen noch geteilt. Von einer Anzahl Autoren wird dieses bejaht.

A. Leber, der zuerst auf die Wichtigkeit der Wassermannschen Reaktion bei syphilitischen Augenerkrankungen hinwies, zeigte auch als erster, daß diese Reaktion mit der Flüssigkeit der vorderen Augenkammer bei spezifischen Augenerkrankungen positiv ausfällt. Leber wies auch nach, daß eine positive Wassermannsche Reaktion im Blutserum allein durch lokalisierte syphilitische Prozesse des Auges bedingt sein kann.

Massone untersuchte das Serum der Plazenten auf Wassermannsche Reaktion und fand sie relativ häufig positiv bei negativer

Reaktion im Blute der Mutter. Er empfiehlt daher diese Technik zur Feststellung der latenten Syphilis bei Neugeborenen.

Aehnliche Erfahrungen machten auch Thomsen & Boas, indessen kommt, worauf wir aufmerksam machen wollen, auch das Umgekehrte vor, daß nämlich das Blut der Mutter positiv und das Serum des Nabelvenenblutes der Placenta, welches ja fötales Blut darstellt, negativ reagiert (s. später). Lange untersuchte in über 300 Fällen gleichzeitig Nabelschnurblut und Blut der Mutter und konnte kein Ueberwiegen in der Richtung konstatieren, daß das Nabelschnurblut häufiger positiv reagierte als das mütterliche.

X. Die Wassermannsche Reaktion in den verschiedenen Stadien der Syphilis.

Wenn wir den Ausfall der Wassermannschen Reaktion für die verschiedenen Stadien der Syphilis, das primäre, sekundäre, tertiäre, die sogenannte Metasyphilis und das Latenzstadium auf Grund der umfangreichen vorliegenden Statistiken betrachten, so sehen wir, daß beträchtliche Unterschiede obwalten. Von vornherein möchten wir dabei bemerken, daß natürlich die Zahlen der einzelnen Untersucher in weiten Grenzen schwanken. Besonders war dies in den ersten Jahren nach der Entdeckung der Serodiagnostik der Syphilis der Fall. Es braucht nur daran erinnert zu werden, daß beispielsweise A. Neisser & C. Bruck zuerst nur in einem geringen Prozentsatze (ca. 20 Proz.) von Fällen die Reaktion fanden, während J. Citron dann später einen weit höheren Prozentsatz positiver Reaktion erhielt. Diese großen Unterschiede haben sich mit der besseren Austitrierung der Extrakte und mit dem Fortschritt der Technik ausgeglichen. Dagegen bestehen natürlich auch heute noch gewisse Differenzen, je nach der Modifikation, die der Untersucher anwendet usf. Wir werden uns in Nachfolgendem hauptsächlich auf die Erfahrungen stützen, die an dem großen Material der Wassermannschen Abteilung, sowie demjenigen des Rudolf-Virchow-Hospitals in Berlin durch C. Lange gewonnen wurden.

In dieser Hinsicht können wir für das Primärstadium sagen, daß eine positive Reaktion wohl niemals vor der vierten Woche nach Infektion zu erwarten ist. Um die fünfte Woche sind schon zahlreiche Fälle positiv. Je mehr man sich dem zweiten, dem sekundären Stadium nähert, um so weniger Fälle gibt es, die negativ reagieren. Mehrfach wurde versucht, ob es möglich ist, durch Exzision des Primäraffektes bei positivem Spirochätenbefund und noch negativer Wassermannscher Reaktion ein Ausbleiben der letzteren zu erzielen. Dasselbe ist indessen nach bisherigen Beobachtungen nicht gelungen.

Für das Sekundär- und Tertiärstadium liegen die Verhältnisse betreffs Häufigkeit der Reaktion viel einfacher.

Hier fanden die meisten Untersucher positive Reaktionen in 90—100 Proz. der untersuchten Fälle, in jüngster Zeit, entsprechend der Vervollkommnung in der Einstellung des Antigens, konstatieren sogar immer mehr Untersucher bei sekundären luetischen Erscheinungen, wenigstens bei unbehandelten Fällen, ausnahmslos positive Reaktion (Bering, Bruns, Halberstädter, Bruck und Boas). Boas hat mit Recht darauf hingewiesen, daß man für statistische Zwecke in

bezug auf die Häufigkeit der Reaktion in allen Stadien, besonders aber im Sekundärstadium, bei der Berechnung des Prozentverhältnisses unbehandelte und behandelte Fälle trennen muß. Nach Boas gilt für unbehandelte Sekundärfälle, daß sie ausnahmslos positiv reagieren. Bei behandelten will er bisweilen Rezidive gesehen haben ohne Wassermannsche Reaktion. Bruck hält das Vorkommen der negativen Reaktionen nicht für ausgeschlossen, aber er selbst hat es noch nie beobachtet, daß im Sekundärstadium jemand bei öfterer Untersuchung mit verschiedenen Extrakten negativ reagierte.

Wir selbst schließen uns in dieser Hinsicht völlig den Erfahrungen Brucks an, indem wir in letzter Zeit überhaupt bei manifesten sekundären Symptomen keine negative Reaktion mehr beobachtet haben. Dagegen können gewisse Folgeerscheinungen des sekundären Stadiums, die nicht mehr als floride Erscheinungen desselben betrachtet werden können, wie z. B. das Leukoderm und die kleinfleckige Alopezie, ebenso wie die sogenannten Plaquesnarben im Munde, negativ reagieren.

Die früher öfters von verschiedenen Autoren angegebene Beobachtung, daß besonders bösartige Fälle, wie Lues maligna, negativ reagieren, können wir ebenfalls nach unserem Material nicht bestätigen.

Für das tertiäre Stadium der Syphilis ist in Uebereinstimmung mit Boas auch nach unserer Erfahrung zu sagen, daß unbehandelte Fälle fast ausnahmslos positiv reagieren, während vielfach behandelte schwächer, im Einzelfalle sogar negativ reagieren können. Gehen wir in dieser Hinsicht etwas mehr ins Detail, so läßt sich behaupten, daß die tertiären Hautsymptome ausnahmslos positiv reagieren, unabhängig von einer eventuell vorausgegangenen spezifischen Behandlung. Eine Ausnahme scheinen nach mehrfachen Feststellungen nur gewisse tubero-serpiginöse Formen zu machen. Diese zeichnen sich manchmal auch dadurch aus, daß sie gegen spezifische Behandlung refraktär sind. Besonders aber möchten wir gerade hier auf die Tatsache aufmerksam machen, daß gewisse Fälle im tertiären Stadium, die anfangs negativ reagieren, in eine positive Reaktion umschlagen nach Beginn der Behandlung, insbesondere nach Salvarsaninjektion. Auf diese Tatsache hat Gennerich besonders aufmerksam gemacht, und er schlägt deshalb eine sogenannte provokatorische Salvarsaninjektion bei negativer Reaktion vor, um die Erklärung einer negativen Reaktion sicherer zu gestalten. Wie man sich dieses Umschlagen der negativen in eine positive Reaktion im Anschluß an die Therapie erklären soll, ist noch nicht ganz sicher. Ein Teil der Autoren vergleicht es mit dem Auftreten der sogenannten Herxheimerschen Reaktion, die nach Einleitung der Therapie in dem Ausbruch eines starken Exanthems beruht (s. oben). Andere Autoren glauben, daß infolge der Therapie Herde, die vorher durch endarteritische Prozesse von der allgemeinen Zirkulation abgeschnitten waren, nun nach Abschwellung ihre Produkte an den Kreislauf abgeben können. Im allgemeinen ist das „Positivwerden“ einer vorher negativen Reaktion im Anschluß an die Therapie als ein günstiges Zeichen für die Wirksamkeit des therapeutischen Eingreifens aufzufassen, indem fast regelmäßig die therapeutisch hervorgerufene Reaktion nach einigen Wochen mit den Symptomen zu schwinden pflegt.

Besonders wichtig ist die Serodiagnostik der Syphilis für die im Tertiärstadium so häufig an inneren Organen und dem Zir-

kulationsapparat auftretenden spezifischen Veränderungen. In dieser Hinsicht hat die Wassermannsche Reaktion bahnbrechend gewirkt, indem sie uns überhaupt erst zeigte, wie häufig im Tertiärstadium derartige Veränderungen sind. Ganz besonders trifft dies für den Zusammenhang zwischen Lues und Erkrankungen der Aorta zu, worauf Citron zuerst aufmerksam machte. So kann man besonders für Aortenaneurysmen den Satz aufstellen, daß die Reaktion hier ausnahmslos positiv ist. Das gleiche gilt für syphilitische Aortitiden und die Klappenfehler an der Aorta (J. Citron, Comessati). Letztere geben einen etwas geringeren Prozentsatz positiver Resultate als die Aneurysmen, aber immerhin noch einen so hohen (ca. 80 Proz.), daß dadurch der fast ausnahmslos sichere Zusammenhang zwischen Lues und Aortenfehler nachgewiesen ist. Man kann heute wohl den Satz aufstellen, daß an der Aorta, abgesehen von den im späteren Alter auftretenden sklerotischen oder sekundären Folgen, im Anschluß an primäre Erkrankungen der Mitralklappen kaum eine Veränderung auftritt, außer wenn Lues vorliegt. Bei tertiärer Knochensyphilis sollen, worauf Blaschko zuerst aufmerksam machte, auffallend häufig negative Resultate gefunden werden. Ueber die Verhältnisse der tertiären Veränderungen im Zentralnervensystem wurde bereits oben bei Erörterung der Lumbalflüssigkeit ausführlich gesprochen.

Im Latenzstadium können wir den Einfluß der Behandlung auf die Reaktion, der zuerst von J. Citron festgestellt wurde, am deutlichsten erkennen. Wenn man, wie dies A. Neisser & C. Bruck taten, eine große Anzahl von Leuten, die früher Syphilis hatten und augenblicklich frei von klinischen Symptomen sind, untersucht und das Material je nach der Art der Behandlung gruppiert, so sieht man, daß diejenigen, welche vorher intensiv wiederholt und sorgfältig behandelt wurden, nur in etwa 17 Proz. der Fälle (es beziehen sich diese Zahlen auf die Zeit der ausschließlichen Quecksilberbehandlung) reagieren. Macht man die gleichen Untersuchungen an Individuen, welche nur eine sogenannte leichte Behandlung bis zum Verschwinden ihrer Symptome durchmachten, oder sich vorzeitig der Behandlung entzogen, so findet man unter diesen noch weit über die Hälfte (ca. 60 Proz.) reagierend.

Für die Salvarsanbehandlung liegen in dieser Hinsicht große Zahlen noch nicht vor, da die verflossene Zeit noch zu kurz ist.

Was die Dauer einer positiven Reaktion im Latenzstadium angeht, so scheint dieselbe ganz unbeschränkt zu sein. Wir hatten vielfach Gelegenheit, Leute zu untersuchen, die völlig frei von manifesten Symptomen waren, sich also im Latenzstadium befanden, deren Infektion mehr als 50 Jahre zurücklag und die angeblich seitdem keine weiteren Symptome mehr davon hatten, und trotzdem eine komplette, positive Reaktion zeigten.

Eine besondere kurze Besprechung verdienen noch die Resultate der Serodiagnostik bei kongenitaler Syphilis, da dieselbe zu einer vollständigen Revision unserer Ansichten über die Art der Uebertragung der kongenitalen Lues, wie sie früher das sogenannte Colles-Profetasche Gesetz lehrte, führten. Im allgemeinen unterscheiden sich die Resultate der Wassermannschen Reaktion bei kongenitaler Lues kaum von denen bei akquirierter Syphilis. Kinder, die mit irgendwelchen luetischen Symptomen geboren werden, zeigen stets

die Wassermannsche Reaktion. Klinisch zeichnet sich diese von der bei akquirierter Lues vorkommenden besonders dadurch aus, daß sie sehr häufig eine hartnäckige Resistenz gegen spezifische Behandlung zeigt (Mulzer & Michaelis, Igersheimer, Halberstädter & Reiche, Stroscher). Bei derartigen hereditär-syphilitischen Kindern findet man auch sehr häufig Veränderungen im Liquor. Besonders interessant sind vergleichende Untersuchungen in bezug auf Ausfall der Wassermannschen Reaktion bei Mutter und Kind, wenn beide keine Symptome manifester Lues darbieten. Es zeigen sich dabei sämtliche möglichen Kombinationen, also Mutter und Kind gleichzeitig positiv oder negativ, oder nur einer von beiden Teilen reagiert positiv, der andere negativ. Knöpfelmacher & Lehndorff fanden in 50 Proz. positive Wassermannsche Reaktion bei Müttern, die hereditär-syphilitische Kinder zur Welt brachten. Friedländer dagegen fand stets positive Reaktion bei solchen Müttern. Thomsen & Boas schließen auf Grund ihrer Untersuchungen, daß eine positive Wassermannsche Reaktion bei der Mutter ein syphilitisch infiziertes Kind erwarten läßt. Dagegen spricht auch nicht der eventuelle negative Ausfall des Kindes gleich nach der Geburt, da die Reaktion später positiv werden kann.

Das Gebiet der hereditären Syphilis ist serologisch ungemein eifrig bearbeitet worden (Erich Müller, Halberstädter, Hügel & Ruete, Demanche & Détré, Mulzer, Michaelis, Seleneff, Artom di Sant'Agnese, Wechselmann, Baisch, Nadosy, Plazeck, Calmette, Breton & Coureur).

Nach unseren eigenen Erfahrungen (Lange), die sich auf mehrere hundert Untersuchungen des Nabelschnur- und mütterlichen Blutes gleichzeitig beziehen, ist fast ausnahmslos bei Mutter und Kind eine positive Reaktion zu finden. Dabei zeigte die Mutter, was praktisch besonders wichtig ist und auch mit den Erfahrungen aus der Münchener geburtshilflichen Klinik (Baisch) übereinstimmt, in verschwindend geringer Anzahl klinische Anzeichen von Lues. Es geben also solche Untersuchungen erst ein richtiges Bild über die Verbreitung der Syphilis und den Weg, um die hereditäre Lues mit ihren bösartigen Folgeerscheinungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Auf Grund der serodiagnostischen Erfahrungen ist der Satz aufzustellen, daß die Lues niemals direkt germinativ durch Infektion des Eies seitens des väterlichen Spermas hereditär übertragen wird, vielmehr stets, wie alle anderen menschlichen Infektionskrankheiten, nur seitens der von dem Vater infizierten Mutter auf dem Wege des Placentarkreislaufes. Es gibt kein hereditär-luetisches Kind, ohne daß auch die Mutter latent infiziert ist, so daß in dieser Hinsicht das Colles-Profetasche Gesetz als unrichtig bezeichnet werden muß. Von später auftretenden kongenital-luetischen Erscheinungen im Kindesalter kommen praktisch hauptsächlich die Keratitis parenchymatosa, Hörstörungen, Knochenveränderungen und Entwickelungsstörungen im Großhirn in Betracht. Bei Keratitis parenchymatosa ist die Wassermannsche Reaktion ausnahmslos positiv. Bei Taubheit und Knochenerkrankungen finden sich häufiger negative Reaktionen, vielleicht weil hier die Symptome lange Zeit nach Erlöschen des floriden Prozesses bestehen bleiben. Bei Idiotie fand Dean einen großen Prozentsatz positiver Reaktionen, teils im Serum, teils im Lumbalsekret.

Ueber den Zusammenhang der positiven Wassermannschen Reaktion mit dem Vorhandensein der Spirochaete pallida im Organismus stehen sich seit der Entdeckung der Wassermannschen Reaktion die Ansichten der Autoren gegenüber. Während von Anbeginn an sich Autoren wie Citron, Lesser, Blaschko, A. Neisser, Jadassohn, Höhne u. a. m. auf den Standpunkt stellten, die positive Wassermannsche Reaktion sei ein Zeichen aktiver Syphilis und müsse als solches behandelt werden, stehen andere Untersucher wie Buschke, Fischer, Harder, Blumenthal & Roscher, Plehn u. a. m. auf dem Standpunkt, daß ein Zusammenhang der Reaktion mit Spirochäten nicht erwiesen sei. Man hat diese Frage auch vielfach experimentell zu lösen versucht, indem man Tieren Reinkulturen von Spirochäten bzw. wässerige Extrakte aus syphilitischen Organen einverleibte und das Serum vorher und nachher auf Wassermannsche Reaktion prüfte (Mühlens, Fr. Blumenthal, Sowade, J. Citron und Munck). Eine Entscheidung brachten diese Versuche nicht, wenn ihr Ausfall auch sehr zugunsten der Ansicht spricht, daß das Auftreten der reaktionsauslösenden Substanzen mit den Spirochäten in ursächlichem Zusammenhang steht. Andererseits stehen eine Reihe von Autoren (Bruck & Stern, Popoff, Hecht, Weil & Braun u. a. m.) auf dem Standpunkt, daß die Wassermannsche Reaktion auf Veränderungen der Organzellen bzw. deren biologische Stoffe zurückzuführen sei. — Sie stützen sich dabei auf Tierversuche, wonach die Vorbehandlung von Tieren mit normalen Organen oder Lecithin im Serum eine positive Reaktion hervorrufe. Doch unterscheidet sich diese durch Grad und Dauer sehr stark von der beim Menschen beobachteten.

Die ersten Infektionsversuche von Wassermann, A. Neisser und Bruck an Affen sprechen jedenfalls mehr dafür, daß die Reaktion direkt mit den Spirochäten in ursächlichem Zusammenhang steht. Der Einwand, den man früher machte, daß beispielsweise gewisse metasyphilitische Erkrankungen, wie die Paralyse, am regelmäßigsten die Reaktion zeigen, obwohl bei ihnen keine Spirochäten nachzuweisen seien, ist inzwischen hinfällig geworden, seitdem Noguchi & Marinesco auch bei Paralyse und Tabes Spirochäten nachwiesen, ja ersterer Autor sogar in so großer Anzahl, wie man sie sonst nur noch bei hereditärer Syphilis sieht. Ferner sei hier auf die Untersuchungen von Baisch hingewiesen, der an luetischen Föten die Koinzidenz von Wassermannscher Reaktion und Vorhandensein von Spirochäten zeigen konnte. Auch das Vorkommen der isolierten Reaktion in Lumbalflüssigkeiten bei negativer Reaktion des Serums (s. oben) ist wohl kaum anders zu erklären als mit einem kausalen Zusammenhang zwischen Anwesenheit von Spirochäten im Zentralnervensystem und positiver Reaktion in der Lumbalflüssigkeit. Daß die Tatsache, wonach die Körperflüssigkeiten des Luetikers auch mit dem sogenannten normalen Antigen die Reaktion ergeben, kein Grund ist, welcher gegen den Zusammenhang derselben mit Spirochäten spricht, wurde bereits oben auseinandergesetzt.

Für die unmittelbaren Beziehungen zwischen Spirochäten und Reaktion spricht auch die allseits gemachte klinische Erfahrung, daß, je frischer eine Infektion ist, desto leichter die Reaktion durch die Therapie beseitigt werden kann. Je länger aber die Infektion zurückliegt, und je mehr schon vergeblich behandelt wurde, desto

stabiler ist die Reaktion geworden. Das stimmt überein mit der gesamten Biologie der Spirochäten, d. h. der Tatsache, daß Rezidivstämme immer schwerer und zuletzt mit unsern bisherigen Mitteln überhaupt nicht mehr sterilisiert werden können. — Welche Schlußfolgerungen sich demgemäß aus dem Bestehen einer positiven Reaktion für die Prognose und Therapie ziehen lassen, ist ausschließlich Gegenstand der Klinik, weshalb hier nicht darauf eingegangen werden soll.

Literatur.

Eine fast vollständige Zusammenstellung der bis 1910 vorliegenden Literatur über die Wassermannsche Reaktion findet sich in H. Boas, Die Wassermannsche Reaktion. Berlin (S. Karger) 1911. Das vorliegende Verzeichnis enthält daher nur die seitdem neu erschienenen Arbeiten.

Abramow, S., Ueber den Einfluß der Reaktion auf die Komplementbindungsphänomene und die sie vermittelnden Komponenten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 8, Heft 2, S. 145.

Abrikosoff, Serodiagnostische Bemerkungen. Die Wassermannsche Reaktion an Leichen und die Serodiagnose des Echinococcus. Wratschebnaja Gazeta, **1913**, Nr. 6.

Ajragki, A., Die Wassermannsche Serumreaktion bei progressiver Paralyse. Inaug.-Diss. Tipog. Zubani.

Alexander, A., Zur Frage der „verfeinerten Wassermannschen Reaktion“ von Kromayer und Trinchese. Med. Klinik, **1912**, Nr. 19.

— Technisches zur Wassermannschen Reaktion. Ebenda, **1911**, Nr. 5, S. 184.

Allaria, Della reazione di Wassermann nel' idrocefalo cronico interno. Rivista di clin. Pediatr., Vol. 9, 807, **1911**.

Allessandrini, P., Contributo allo studio dei rapporti tra il contenuto in lipoide del siero e reazione di Wassermann. Policlin., sez. med., **1911**, Nr. 2, p. 49.

de Allessandro, Modifikationen der Wassermannschen Reaktion. Il movimento sanitario, **1912**, Nr. 7.

Almkvist, Klinische Beobachtungen über Wassermannsche Reaktion bei Syphilis. Dermat. Zeitschr., **1911**, S. 580.

Altmann, Die Serodiagnose der Syphilis. Dermat. Zeitschr., Bd. 13, H. 1, **1912**.

Altmann & Zimmern, Ueber den Einfluß der Temperatur auf die Komplementbindung bei Syphilis. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 111, H. 3, S. 837, **1912**.

d'Amato, Die Wassermannsche Reaktion in den Fällen plötzlicher Taubheit. Giorn. Ital. d. mal. ven. e della pelle, 21. III. **1912**, Nr. 1.

Andraschtschenko, Der Einfluß des Ehrlichschen Arsenobenzols auf die Wassermannsche Reaktion. Russ. Zeitschr. f. Haut- u. vener. Krankh., Bd. 20, Nov. **1910**.

Andronesco & Saratzeano, Der Wert der Wassermannschen Reaktion bei der Diagnose der hereditären Syphilis. Presse méd., **1912**, Nr. 27, p. 271.

v. Angerer, Zur Epiphaninreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 51.

v. Angerer & Stöker, Antigen- und Antikörperwirkungen sichtbar zu machen. Ebenda, **1912**, Nr. 38.

Arlart, Welche allgemein gesundheitspolizeilichen Gesichtspunkte ergeben sich dem Medizinalbeamten für die Anwendung der serodiagnostischen Reaktion auf Syphilis nach Wassermann und des Ehrlichschen Hatapräparates. Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1910**, Beil. V, S. 69.

Armand-Delille, S., & Launoy, L., Etude de la stabilisation des globules rouges de mammifères (du mouton en particulier) par les solutions très dilués de formol. Ann. de l'inst. Pasteur, T. 25, 222, **1911**.

Arruga, Persönliche Erfahrungen mit der Wassermannschen Reaktion und praktische Konsequenzen. Rivista española de dermat. y sifil., Sept. **1911**, Nr. 153, p. 481.

— Serodiagnose der Syphilis. Rev. ibero-amer. de ciencias med., **1910**, Nr. 71.

Arzt, L., & Fasal, H., Serologische Untersuchungsergebnisse mit Rücksicht auf vorausgegangene Therapie und präventive Behandlung. Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 51, Nr. 9, S. 393, **1910**.

Ascoli, M., Die spezifische Meiostagminreaktion. Münch. med. Woch., **1910**, Nr. 2.

Assmann, H., Erfahrungen über Salvarsanbehandlung luetischer und metaluetischer Erkrankungen des Nervensystems unter Kontrolle durch die Lumbalpunktion. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 35 und 36.

Atwood, E. Ch., Idiocy and hereditary syphilis study of 204 cases with the serum diagnosis test. Journ. of the Amer. med. assoc., 6. VIII. **1910**.

Audry, Soll man die Behandlung der Syphilis nach der Wassermann-Reaktion einrichten? Prov. méd., **1912**, Nr. 16.

Augener, Die Serodiagnostik der Lues mittels Ausflockung durch glykocholsaures Natrium. Diss. Leipzig **1910**.

de Azevedo, G. A., Le sérodiagnostic de la syphilis au moyen de la réaction de Wassermann, Neisser et Bruck. Arch. de l'inst. bact. Camara, T. 3, 143, **1911**.

de Azua, J., Serodiagnose der Syphilis. Methode mit antihumanem Ambozeptor und menschlichem Komplement. Verhandl. d. span. Gesellsch. f. Dermat. u. Syphilis, Sitzung vom 4. V. **1910**.

— Die spezifische Bedeutung der Serodiagnose der Syphilis. Revista clin. de Madrid, **1910**, Nr. 2.

— Zwei zweifelhafte Fälle von positiver Wassermannscher Reaktion. Ebenda, **1912**. Nr. 60.

Baccelli, M., Ueber den Wert einiger Präzipitationsmethoden in der Serodiagnose der Syphilis und der parasyphilitischen Alterationen. Riv. Ital. di neuropat. psich. ed electroter, Vol. 3, Nr. 2.

— Die Wassermannsche Reaktion bei Paralyse und paralytiformen Syndromen. Riv. sperim. di freniatria, Vol. 47, 949, **1910**.

Baermann, G., Die Wassermann-Neisser-Brucksche Reaktion in den Tropen. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 41, S. 2131.

Bailey, Der Wert der Absorptionsmethode bei der Wassermannschen Reaktion. Arch. of int. med., **1912**, Nr. 5, p. 551.

Ball, Der Wert der vier Reaktionen für die Diagnose und Behandlung der Syphilis des Nervensystems. Journ. Amer. med. assoc., Okt. **1912**.

Basset, Smith, Wassermann reaction in the serum diagnosis of syphilis with results of mercurial and 606 treatment. Journ. of hyg., Vol. 11, Nr. 3, p. 325, **1911**.

Bauer, Die klinisch-serologische Diagnose der luetischen Nierenerkrankungen. Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 42, S. 1458.

Bauer, Richard & Hirsch, Ada, Beitrag zum Wesen der Wassermannschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 4, S. 155.

Baux, G., & Berthomnien, Nicht vermutete Erbsyphilis. Syphilis und Amme. Bull. méd., **1912**, p. 143.

Bayly, Vergleichende Untersuchungen über den Wert der verschiedenen antisyphilitischen Behandlungsmethoden, beurteilt nach der Wassermannschen Reaktion. Lancet, 11. Nov. **1911**, p. 1332.

Beaussart, La réaction de Wassermann en psychiatrie, sa valeur clinique et médico-légale. Ann. méd. psych., T. 70, II, Nr. 1, p. 88, **1912**.

Belezza, L., Ueber den Wert der Wassermannschen Reaktion. La tribuna med., **1911**, Nr. 10.

Benario, Ueber die Schwankungen im Verlauf der Nervensyphilis. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 26.

Benner, H., Serologische und bakteriologische Untersuchungen zur Frage der Lues. Inaug.-Diss. Straßburg **1911**.

Bergel, S., Experimentelle Beiträge zum Wesen der Wassermann-Neisser-Bruckschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 20.

Bernhardt, E., Ueber neuere Modifikationen (Karvonen-Manoiloff) und zur Technik der Wassermannschen Reaktion. Inaug.-Diss. **1912** und Dermat. Wochenschr., **1912**, Nr. 29, S. 907.

Bernstein, E. P., & Kaliski, D. J., The use of formalinized sheep cells in complement-fixation tests. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 13, Heft 5, S. 430.

Bernstein, E. P., & Simons, J., Die Meiostagminreaktion; eine kritische Zusammenstellung der Literatur und Bericht über eigene Erfahrungen mit dieser Methode. Amer. journ. med. sc., Dez. **1911**.

Bertelsen & Bisgaard, Resultate objektiver Ausmessungen der biologischen, cytologischen und chemischen Reaktionen in der Cerebrospinalflüssigkeit. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 4, 327.

Bickel, Komplementbindung. Alexintiter. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 15.

Bichler & Eliasberg, Komplementbindung bei Lepra mit leprösem Antigen. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 37, Nr. 7, **1911**.

Bierotte, Die Entwickelung und Tätigkeit des Untersuchungsamtes für ansteckende Krankheiten beim Hygienischen Institut Halle. Hyg. Rundsch., **1911**, Nr. 6.

Birt, C., A simple modification of Wassermann's reaction. Journ. of the roy. army med. corps, Okt. **1910**, Sept. **1912**.

Bisgaard, A., Zur Differentialdiagnose zwischen Dementia paralytica und Lues des Zentralnervensystems. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 8, Heft 3, S. 381, **1912**.

— Ueber ein regelmäßiges Verhältnis zwischen Eiweiß- und Wassermannschen Reaktionen in der Cerebrospinalflüssigkeit der Paralytiker. Ebenda, Bd. 10, Heft 4/5, S. 616, **1912**.

Bittorf & Schidowsky, Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Wassermannschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 42, S. 1990.

Björkenheim, E. A., Syphilis. Serodiagnostik mit Rücksicht auf Lues congenita. Prakt. Ergebn. d. Geburtsh. u. Gyn., Bd. 3, H. 1, S. 89, **1911**.

Blaschko, Ueber die praktische Bedeutung der Serodiagnose für die Syphilis. Medicinskoje Obozrenie, Bd. 72, **1909**.

Bloombergh, H. D., Die Wassermannsche Reaktion bei Syphilis, Lepra und Yaws. Philippine journ., Vol. 6, Nr. 4.

Blumenthal, F., Wassermannsche Reaktion und experimentelle Kaninchensyphilis. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 32, S. 1462.

— Ueber die antikomplementäre Wirkung alkoholischer syphilitischer Leberextrakte. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 16, Nr. 3, **1913**.

Blumenthal & Hercz, Versuche zur Verschärfung der Wassermannschen Reaktion bei Syphilis. Dermat. Zeitschr., Bd. 19, 769, **1912**.

Blumenthal, F., & Meyer, F. M., Ueber den Ausfall der Wassermannschen Reaktion bei experimenteller Kaninchensyphilis. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 113, 169.

Boas, H., Die Wassermannsche Reaktion mit besonderer Berücksichtigung ihrer klinischen Verwertbarkeit. Berlin, S. Karger, **1911** (dänisch 1910). Literatur.

Boas & Lind, Untersuchung der Spinalflüssigkeit bei Syphilitischen ohne Nervensymptome. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 6, 689.

Boas, H., & Petersen, Th., Die Wassermannsche Reaktion mit Serum von narkotisierten Patienten. Hospitalstidende, **1911**, Nr. 16, S. 425.

du Bois, Syphilisrezidive trotz dreimaliger Salvarsaninjektion und trotz Negativwerdens der Wassermannschen Reaktion. Bull. de la soc. franç. d. dermat., Sitzung 9. Nov. **1911**.

— Das Vorkommen der Wassermannschen Reaktion bei Leuten mit Alopecia. Ann. d. dermat., **1910**, H. 11.

Bonfiglio & Constantini, La reazione del Wassermann nella tabe dorsale. Rivista Ital. di neurol., psich. ed electroter, Vol. 5, Nr. 1, p. 16, **1912**.

Bonhoeffer, R., Bemerkungen zur Behandlung und Diagnose der progressiven Paralyse. Berl. klin. Wochensch., **1910**, Nr. 50.

Borelli, L., e Messineo, G., Einfluß von Arsen und Quecksilber auf die Wassermannsche Reaktion in bezug auf deren therapeutischen Wert bei Syphilis. Biochim. e terap. sperim., Vol. 4, 57, **1911**.

Bormann, Der praktische Wert der Wassermannschen Reaktion. Petersb. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 47.

Bornstein, A., Die Lecithinämie der Geisteskranken. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 6, H. 5, S. 605, **1911**.

Borzechi, Inwieweit die Wassermannsche Reaktion unsere Anschauungen über die Prognose und Therapie der Syphilis verändert hat. Przeglad lek., **1913**, Nr. 1.

Bosellini, P. L., Die Wassermannsche Reaktion nach Verabreichung von Salvarsan. Gaz. internat. di med. e chir., **1911**, Nr. 20.

Bodländer, Ueber das Wesen der Wassermannschen Reaktion. Korresp. für Zahnärzte, **1912**, H. 1.

Böttcher, Vergleichende Bemerkungen über die Wassermannsche Originalmethode und die von Dungernsche Modifikation bezüglich ihrer Brauchbarkeit für die Psychiatrie. Psych.-neurol. Wochenschr., 13. Jahrg., **1911**, H. 20.

BOTTLER, Ueber die Brauchbarkeit von Rinderherzextrakten mit Cholesterinzusatz bei der Wassermannschen Reaktion. Arch. f. Dermat., Bd. 115, H. 7, **1913**.

BOVERI, Le liquide céphalo-rachidien dans la pellagre. Compt. rend. soc. Biol., T. 70, Nr. 10, **1911**.

BRAENDLE, Die Wassermannsche Reaktion und ihre Bewertung. Deutsche Aerztezeitung, **1911**, H. 9.

BRAUER, A., Eine Fehlerquelle bei der Serodiagnose der Echinokokkeninvasion. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 20, S. 1073.

— Fehlerquellen bei der Serodiagnose der Echinokokkenerkrankung. Dtsche. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 31, S. 1440.

BRAUN, L., Wert der Wassermannschen Reaktion. Wien. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 7.

BRAVETTA, E., Su alcuni metodi per la diagnosi della sifilide nelle malattie nervose e mentali. Rass. di studi psich., Vol. 1, 441, **1911**.

— La reazione meiostagminica nelle malattie mentali. Rass. di studi psich., Vol. 1, 31, **1911**.

BRAVETTA, E., e PARAVICINI, La reazione di Wassermann nelle malattie mentali. Soc. med. chir., Pavia, 4. II. **1910**.

BRENDEL, G., & MÜLLER, HUGO, Ausbau der Hechtschen Modifikation der Wassermannschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 32.

BRETON, M., Rayons ultraviolets et réaction de Wassermann. Soc. de Biol., 1. IV. **1911**, Compt. rend., T. 70, Nr. 13, p. 507.

BROWNING, C. H., CRUICKSHANK, J., and GILMOUR, W., The action of lecithin from different sources in the Wassermann syphilis reaction. Journ. of path. and bact., Vol. 15, Nr. 3, p. 361.

BROWNING, CRUICKSHANK and MACKENZIE, Constituents concerned in the Wassermann syphilis reaction with special reference to lecithin and cholesterin. Journ. of path. and bact., Vol. 14, 484, **1910**.

BROWNING, Lecithin and Cholesterin as reagents for the detection of syphilitic serums. Brit. med. journ., 5. Nov. **1910**.

BRUCK, FRANZ, Die Wertlosigkeit der positiven Wassermannschen Reaktion für die lokale Diagnose. Mediz. Klinik, **1912**, Nr. 32.

BRUCK, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis von A. NEISSER, Berlin, **1911**.

BRUCK & HIDAKA, Ueber Fällungserscheinungen beim Vermischen von Syphilisseren mit alkoholischen Luesleberextrakten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 8, 476, **1911**.

BRUNETTI jun., Der diagnostische Wert der Wassermannschen Reaktion bei Erkrankungen des Ohres und der oberen Luftwege. Ref. Arch. f. Ohrenheilk., Bd. 84, **1911**.

BULSON, A. E., Die Noguchi-Serumreaktion als Hilfsmittel zur Diagnose in der Augenheilkunde. Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 33, Nr. 3.

BÜRGER, M., & BEUMER, Zur Lipoidchemie des Blutes. 1. Ueber Verteilung von Cholesterin, Cholesterinestern und Lecithin im Serum. Berl. klin. Wochenschr., **1913**, Nr. 3.

BUSCHKE, Serodiagnostische Methode nach Wassermann, Neisser & Bruck. Lehrb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. von E. RIECKE. Jena, G. Fischer, **1912**, 2. Aufl.

BUSILA, V., Une modification du procédé Bauer-Hecht. Réunion biol. de Bucarest, séance du 17. XI. **1911**, Compt. rend., T. 69, Nr. 37, p. 585.

— Eine Aenderung in der Reaktionsmethode von Bauer-Hecht. Revista stintelor med., Okt. **1910**.

BUTTLER, W. J., Die Serum- und Präzipitationsreaktionen bei Syphilis und ihr klinischer Wert. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 54, Nr. 14.

CAAN, Ueber Komplementablenkung bei Carcinom. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 14, S. 731.

CAFFARENA, Rachitis und Wassermannsche Reaktion. Gazz. osped. e clin., **1912**, Nr. 61.

CALCATERRA, Ueber die Wassermannsche Reaktion im Blutserum nichtsyphilitischer Kaninchen und über Lecithin als Antigen. Ann. inst. Maragliano, Bd. 4, Nr. 4.

— Ueber die Wassermannsche Reaktion bei nichtsyphilitischem Serum und über Lecithin als Antigen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 60, H. 3 u. 4, S. 319.

Calmette, A., Breton, M., & Coureur, E., Application pratique de la réaction de Wassermann au diagnostic de la syphilis chez les nouveau-nés. Soc. de Biol., 18. II. **1911**, Compt. rend., T. 70, 238.
Campa, F. M., Die Syphilisdiagnose und Wassermannsche Reaktion. Revista espan d. dermat., Vol. 14, Nr. 157, **1912**.
Campbell, Die Boassche Modifikation der Wassermannschen Reaktion. Glasgow journ., September **1912**.
Cander & Kann, Rehability of the results obtained by the Wassermann test on serums and cerebro-spinal fluids obtained post mortem. Brit. med. journ., **1912**, Nr. 2671.
Candler, Die Wassermannsche Reaktion bei progressiver Paralyse. The Lancet, 11. Nov. **1911**, p. 1320.
— The control of a series Wassermann reactions by post mortem examination. Journ. of path. and bact., **1911**, Nr. 5.
Candler, J. P., & Mann, S. A., Die Zuverlässigkeit der Wassermannschen Reaktion bei dem der Leiche entnommenen Blut und Liquor cerebro-spinalis. Brit. med. journ., 9. III. **1912**.
Cantoni, G., & Facchini, Sul valore clinico di alcune reazioni precipitanti e della reazione di Schürmann in rapporto alla diagnosi della Sifilide. Fol. clin. Chim. e Microscop, Vol. 2, 234.
Carletti, Wassermannsche Reaktion und Pellagra. Gaz. d. osp. e d. clin., **1911**, Nr. 69.
Chirivino, V., La Cromoreazione di Schürmann per la diagnosi della Sifilide. Giorn. Ital. malattie ven. e della pelle, **1910**, p. 47, und Rif. med., **1909**, Nr. 7.
Cherry, Explanation of the positive Wassermann test following some cases of anesthesia. New York med. journ., **1911**, Nr. 5.
Chodzko, Die Bedeutung der Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeiten für die Diagnose der Psychosen. Neurologia pols., **1912**.
Churchill, Wassermannreäktion bei Kindern. Amer. journ. of dis. of children, Juni **1912**.
Cipolla, M., Klinischer Beitrag zur Wassermannschen Serumreaktion. Giorn. Ital. delle mal. veneree e della pelle, **1911**, p. 50.
Citron, Die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion für die Therapie der Syphilis. Therap. Monatsh., Bd. 25, 421, **1911**.
Citron, J., & Munck, F., Das Wesen der Wassermannschen Reaktion. Erwiderung auf die Bemerkungen des Herrn Dr. Ludwig Meyer. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 38.
Ciuffo, Die Wassermannsche Reaktion bei den mit Salvarsan behandelten Kranken. 12. Kongr. d. ital. Ges. f. Derm., Rom, Dez. **1910**.
Ciuffo, G., & Usuolli, P., Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wassermannsche Reaktion. Biochim. e therapia speriment, 1. Jahrg., Nr. 9.
Clausen, W., Aetiologische, experimentelle und therapeutische Beiträge zur Kenntnis der Keratitis interstitialis. Graefes Arch. f. Ophthalmol., Bd. 83, H. 3, **1912**.
Coca, A. F., & L'Esperance, E. S., Medic. College of Cornel University New York. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 14, H. 1.
— — Modification of the Wassermann reaction. Arch. intern. med., Vol. 11, Nr. 1, **1913**.
Cohen, Noguchis Haut-Luetin-Reaktion. Arch. of Ophthalmol., **1912**, Jan.
Comessati, G., Die Wassermannsche Reaktion, die Meiostagminreaktion (Ascoli-Izaar) und die Reaktion der Globuline (Apelt-Nonne) bei den inneren Krankheiten syphilitischen Ursprungs. Acc. med. Padua, **1910**.
— Serodiagnostische Beobachtungen und klinische Bemerkungen über die Erkrankungen der Aorta und des Herzens syphilitischen Ursprungs. Riv. crit. di clin. med., **1911**, Nr. 36 und 37.
Contino, Recherches des anticorps spécifiques dans les larmes de syphilitiques ayant des manifestations oculaires. Ann. d'oculist., T. 147, Febr. **1912**.
Corbus, B. C., Zweijährige Erfahrungen mit der Wassermannschen Reaktion. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 55, Nr. 10, und **1912**, 5. Okt.
Cozzolino, Positive Wassermannsche Serumdiagnose in einem Fall von kongenitalem Hydrocephalus chronicus. Stab. tipo-litografico Genua.
Craig, Charles, Further observations on the Complement-fixation in the diagnosis of lues in the military service: an analyse of 3950 tests. Journ. of inf. dis., Vol. 9, Nr. 3, **1911**.

Craig, F., The relation of certain bacteria to non specific reactions with the complement fixation test for lues. Journ. of experim. med., Vol. 13, 521, 1911.

Craig & Nichols, Die Wirkung des Alkoholgenusses auf den Ausfall der Wassermannschen Reaktion bei Syphilis. Journ. of Amer. med. assoc., Aug. 1911, p. 474.

v. Crippa, Ein Beitrag zur Beantwortung der Frage: Ist die Modifikation der Wassermannschen Blutprobe nach v. Dungern zuverläßlich? Wien. med. Wochenschr., 1912, Nr. 43.

di Cristina, G., Ueber die Bildung spezifischer Antikörper bei mit Nukleoproteid syphilitischer Organe behandelten Kaninchen. Vorläufige Mitteilung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 62, H. 1—2, 1912.

Cronquist, Welche Urteile sind wir berechtigt, auf Grund der Ergebnisse der Wassermannschen Reaktion über Colles und Profetas Gesetze zu fällen? Arch. f. Derm. u. Syph., 1912, H. 1.

Csépai & Torday, Studien über die Serodiagnose der Tuberkulose und Lues mittelst des Viscosimeters. Deutsche med. Wochenschr., 1911, Nr. 32.

Daniels, Ueber Spezifität der Wassermannschen Reaktion. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk., 1911.

— Ueber die Bedeutung der Verwendung von Antigenen verschiedener Herkunft bei der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 10, Heft 1 und 2.

Daniels, L. P., Ueber die Spezifität von Wassermanns Syphilisreaktion. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk., 1911, Nr. 24, S. 2261.

Danlos, Versuch einer neuen Auffassung der Parasyphilis. Presse méd., 1911, Nr. 100.

Dean, H. R., An examination of the blood serum of idiots by the Wassermann reaction. Proc. roy. soc. of med., Vol. 3, 1910, Neurol. Sektion, S. 117.

Delisle, J., Serodiagnose der Syphilis. Med. record, 1910, Nr. 6.

Demanche, R., & Détré, Valeur de la réaction de fixation pour le diagnostic de la syphilis héréditaire. Soc. de Biol., 4. Juni; Compt. rend., T. 108, Nr. 90, p. 969.

Dembowski, Beitrag zur Kenntnis des Ausfalls der Wassermannschen Reaktion im Lumbalpunktat und Blutserum bei Erkrankungen des Nervensystems, unter Berücksichtigung verschiedener Antigene. Deutsche med. Woch., 1911, Nr. 36, S. 1651.

Desmoulière, L'antigène dans la réaction de Wassermann. Compt. rend. acad. sc., T. 156, Nr. 4, 1913.

Desneux, Schätzung der Intensität der Wassermannschen Reaktion. Journ. de Bruxelles, 1912, Nr. 3.

Desneux, J., Dujardin, B., Renaux, E., Ueber eine Methode der Auswertung der Stärke der Wassermannschen Reaktion. Journ. de Bruxelles, 1911, Nr. 34.

Détré & Saint-Girons, Sur le pouvoir hémolytique du sérum des enfants en bas age à l'égard des hématies du lapin. Application à la réaction de Wassermann. Compt. rend. soc. Biol., 1912, Nr. 8, p. 338.

Deval, L., Seroreaktion nach der Methode von Wassermann, modifiziert von Noguchi. Presse méd., 1909, Nr. 104.

Dexter & Cummer, Die Gegenwart eines Antihammelambozeptors im menschlichen Serum und seine Bedeutung für die Technik der Wassermannschen Reaktion. Arch. of int. med., 1912, Nr. 5, p. 605.

Dexter, Cummer, Stoner, Osborn, Die Wassermannsche Reaktion. Cleveland med. journ., April 1911.

Dohi, Experimentelle Studien über das Wesen der Wassermann-Neisser-Bruckschen Reaktion bei Syphilis. Beitr. z. Path. u. Ther. d. Syph. von A. Neisser, Berlin 1911.

Dohi & Ito, Weitere Erfahrungen über die Serodiagnostik der Syphilis nach Wassermann, Bruck und Neisser. Japan. Zeitschr. f. Dermat. u. Urologie, 1909, Heft 11.

Dohi & Nakano, Ueber Wassermannsche und Bauersche Syphilisdiagnostik. Japan. Zeitschr. f. Dermat. u. Urol., Bd. 10, Heft 12, Dez. 1910.

Mc Donagh, J. E. R., Die Wassermannsche Reaktion vom Standpunkt der Praxis aus betrachtet. Lancet, 2. April 1910.

— Die Serumdiagnose der Syphilis. Brit. med. assoc., 78. Jahresvers., London 1910. Sect. of Derm., 24. Sept. Brit. med. journ.

Donald, R., A comparison between Fleming's (Hecht's) modification and the Wassermann test. Lancet, **1912**, p. 1752.
Dreesen, H., Ueber das Vorkommen und die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion bei internen Erkrankungen. Med. Klinik, **1912**, Nr. 51.
Dreuw, Die Wassermannsche Reaktion bei der Prostituierten - Untersuchung. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 32.
Dreyer, A., Ueber Wassermannsche Reaktion bei Bleivergifteten. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 17.
Dreyfus, G. L., Die Bedeutung der modernen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für die Beurteilung isolierter Pupillenstörungen nach vorausgegangener Syphilis. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 30, S. 1647.
— Die Methoden der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis bei Syphilis. Ebenda, **1912**, Nr. 47.
Duhot, Bemerkung zur Kontrolle der Wassermannschen Reaktion durch die Salvarsaninjektion. Ann. de la policlin. centr., **1911**, Nr. 10.
Ebert & Brüllow, Ueber die Vorzüge der Azetonextrakte bei der Wassermannschen Reaktion. Wratschebnaja Gazeta, **1912**, Nr. 9.
Ebstein, E., & Pribram, E., Zur Frage des Zusammenhanges zwischen Wassermannscher Reaktion und Quecksilberbehandlung. Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 8.
Ehrlich, H., Ein Beitrag zur Wassermannschen Syphilisreaktion. Wien. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 22.
Eichelberg, F., Die Bedeutung der Untersuchung der Spinalflüssigkeit. Med. Klinik, **1912**, Nr. 23.
Eliasberg, J., Zur Theorie und Praxis der Wassermannschen Reaktion. St. Petersb. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 15.
Ellermann, Erfahrungen mit Hermann-Perutz' Syphilisreaktion. Ugeskrift for Læger, **1912**, Nr. 13, p. 723.
— Quantitative Ausflockungsreaktionen bei Syphilis. Deutsche med. Woch., **1913**, Nr. 5.
Emanuel, Beeinflussung der Wassermannschen Reaktion des normalen Kaninchens durch Salvarsan. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 52.
Emmert, J., Ueber die v. Dungernsche Syphilisreaktion. Dermatol. Centralbl., Bd. 15, Nr. 11, **1912**.
Engel, C. S., Ueber ein Syphilismikrodiagnostikum. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 39.
Engmann & Buhman, Ein Bericht über die Wassermannsche Reaktion in 61 Fällen von Syphilis nach Behandlung mit Salvarsan. Journ. of cut. dis. incl. syph., Vol. 21, Nr. 5, p. 256, Mai **1912**.
Epstein, E., Versuch einer quantitativen Auswertung luetischer Sera auf die Intensität ihrer komplementbindenden Eigenschaft gegen alkoholischen Herzextrakt. Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 51, S. 1847.
— Der negative Wassermann von Prof. Dr. Kromayer und Dr. Trinchese. Med. Klinik, **1912**, Nr. 33.
Epstein & Deutsch, Nachprüfung der nach Angabe Müllers und Landsteiners modifizierten Methodik der Wassermannschen Reaktion mit nichtinaktiviertem Serum. Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 24.
Ergman & O'Brien, Untersuchungen über gewisse serologische Reaktionen im Blutserum bei progressiver Paralyse und deren familiäres Verhalten. Amer. journ. of insanity, Vol. 68, Nr. 3, p. 485, **1912**.
d'Este Emery, W., The technique of a simpli fied form of the Wassermann reaction. Lancet, 3. Sept. **1910**.
Dalla Favera, Die Serodiagnose der Syphilis. Folia clin. chim. e microsc., **1911**, Nr. 5 (Literatur).
Fendt, Vortrag und Diskussion über die Wassermannsche Reaktion. Sitz. d. Vereins d. Aerzte Wiesbadens, 19. Juni u. 3. Juli **1912**.
Ferrannini, L., Eine bedeutende Vereinfachung in der Technik der Komplementbindungsmethode. Riforma med., Vol. 27, Nr. 6, p. 147, **1911**.
Ferrari, E., & Gioseffi, Die Wassermannsche Reaktion bei Malaria. Bioch. e terap. sperim., Ann. 3, **1911**.
Feuerstein, Ueber den Einfluß der Quecksilberbehandlung auf die Wassermannsche Reaktion. Polnische Zeitschr. f. Dermat. u. Syph., **1910**, Nr. 3.
Field, Das Vorkommen einer positiven Wassermann-Reaktion bei Fällen von Bleivergiftung. Journ. of Amer. med. assoc., 1. Juni **1912**.

FIEUX & MAURIAC, Ueber eine Eigentümlichkeit des Serums von schwangeren Frauen, die Irrtümer bei der Serodiagnose der Syphilis durch vereinfachte Methoden verursacht. Journ. d. méd. d. Bordeaux, **1912**, Nr. 12.
FINKELSTEIN, F. A., Praxis der Wassermannschen Reaktion. Medizinskoje obozrenie, **1911**, Nr. 2.
— Ueber experimentelle, bei Kaninchen erzeugte Syphilis. Russky Wratsch, **1912**, Nr. 21.
FIORITO, G., Le reazioni di Porges, Klausner, Schürmann, Buschke-Harder nella sifilide. Gaz. intern. di med. chir. igiene, **1910**, Nr. 2.
FISCHER, G., & KLAUSNER, E., Ein Beitrag zur Kutanreaktion der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr., **1913**, Nr. 2.
FISICHELLA, Ueber die Meiostagminreaktion. Pathologica, Vol. 3, Nr. 67, p. 400, **1911**.
FLEMING, A., & ELLMENGER, Eine einfache Technik zur Ausführung der Komplementfixation bei Syphilis. Med. record, 30. Juli **1910**.
FONTANA, Ueber die Diagnose der Syphilis, vermittels der Intradermoreaktion. Gazz. d. osp., 30. Okt. **1911**.
FÖRSTER, A., Die Wassermannsche Reaktion in Beziehung zum Carcinom. Lancet, 24. Juni **1911**, p. 1695.
FOX, HOWARD, Recent progress in the serodiagnosis of syphilis. Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 55, Nr. 9, p. 727, 27. VIII. **1910**.
FRÄNKEL, C., Die Wassermannsche Probe. Med. Klinik, **1912**, Nr. 14.
FRAENKEL, M., Weitere Beiträge zur Auswertungsmethode der Wassermannschen Reaktion im Liquor cerebrospinalis an der Hand von 32 klinisch und anatomisch untersuchten Fällen. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 11, Heft 1/2, S. 1, **1912**.
FRENKEL-HEIDEN, Liquor cerebrospinalis und Wassermannsche Reaktion. Neurol. Centralbl., Bd. 30, Heft 22, S. 1293, **1912**.
FRASER, B. GURD, The use of active serum in the serum diagnosis of syphilis. Journ. of infect. dis., Vol. 8, Nr. 4, **1911**.
FREY, E., Die Wirkung des Enesols auf metaluetische Nervenerkrankungen und die Wassermannsche Reaktion. Orvosi Hetilap, **1911**, Nr. 31 und Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 26.
FRIEDEMANN, U., Experimentelle Untersuchungen zur Theorie der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67.
FRIEDEMANN, U., & HERZFELD, Ueber Immunitätsreaktionen mit lipoidfreiem Serum. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 47.
FRÖDERSTRÖM, H., & WIGERT, V., Ueber das Verhältnis der Wassermannschen Reaktion zu den cytologischen und chemischen Untersuchungsmethoden der Spinalflüssigkeit. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol., Bd. 28, H. 2, S. 95.
FRÜHWALD, R., & WEILER, F., Die v. Dungernsche Modifikation der Wassermannschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 44, S. 2018.
FUSS, Die Wassermannsche Reaktion bei Lues. Reichs-Medizinal-Anzeiger, **1910**, Nr. 1.
GAMMELTOFT, Ueber die Hermann-Perutzsche Syphilisreaktion. Hospitalstidende, **1912**, Nr. 17, S. 471 und Deutsche med. Wochenschr., Bd. 38, Nr. 41, **1912**.
GARDI & PRIGIONE, Ueber das Vorhandensein nervöser Antikörper im Blut und in der Cerebrospinalflüssigkeit. Note e riviste di psich., **1911**, p. 161.
GARIN, CH., & LAURENT, CH., 200 Fälle von Wassermannscher Reaktion. Presse méd., **1910**, Nr. 53.
GARNETT, G. H., The deviation of complement in cases of so-called idiopathic epilepsy. Journ. of ment. scienc., Vol 57, Nr. 4, **1911**.
GATZ, E., & INABA, R., Zur Theorie der Wassermannschen Reaktion. Biochem. Zeitschr., Bd. 28, Heft 5/6, S. 374.
GAVINI, Ueber den Wert der Methode von Noguchi als Modifikation und Vereinfachung der Original-Wassermannschen Reaktion zur Diagnose der Syphilis. Fol. clin. chim. et microsc., T. 3, Nr. 8, April **1911**.
— Beitrag zur Frage des praktischen Wertes der Wassermannschen Reaktion bei Syphilis. Policlin., Vol. 18, Nr. 2, Sez. med., Febr. **1911**.
GAY, P. F., A comparison between the Bordet-Gengou fixation and the Wassermann reaction based on the relative dosage of the reacting substances. Univers. of California public. in pathology, Vol. 2, Nr. 2, p. 23, **1911**.

Gelarie, Ueber die diagnostische und therapeutische Bedeutung der Wassermann-Neisser-Bruckschen Reaktion und die Brauchbarkeit der Modifikation Hecht. Diss. Jena **1910**.

Gennerich, Die Praxis der Salvarsanbehandlung, **1912**.

— Die Wassermannsche Serumreaktion bei Syphilis und ihre Nutzanwendung in der Marine. Veröffentl. auf d. Geb. d. Marinesanitätswesens, **1911**, Heft 3.

Gibbard & Harrison, Die Liquorveränderungen in den einzelnen Stadien der Syphilis. Berlin, August Hirschwald, **1913**.

— — A summary of results obtained by the use of salvarsan in syphilis. Brit. med. journ., **1911**.

Gibbs, C., & Bayly, H. W., Vergleiche über den relativen Wert der verschiedenen Methoden der antisyphilitischen Behandlung im Lichte der Wassermannschen Reaktion. Lancet, 7. V. **1910**.

Gillman, G., Die Prinzipien und die Technik der Wassermannschen Reaktion. Med. record, 4. Juni **1910**.

Gilmour, W., The Wassermann reaction, a more reliable technique. Journ. of ment. scienc., Vol. 67, Nr. 1, p. 23, **1911**.

Glück, Die Serodiagnose der Syphilis. Arch. f. Dermat., Bd. 115, H. 7, **1913**.

Goldenberg & Kaliski, Personal experiences with the use of salvarsan in the treatment of syphilis. Amer. journ. of med. scienc., Vol. 141, Nr. 3, p. 411 und Nr. 4, p. 485, **1911**.

Goldman, W., Serodiagnostik der Lues nach Wassermann. Poln. Zeitschr. f. Dermat. u. Syph., **1910**, Nr. 1.

Goldborough Owen, R., Observations on Schürmann's color test for syphilis. Arch. of intern. med., Vol. 7, Nr. 1, p. 52.

Goss, W. J., Die Syphilis und die Wassermannsche Reaktion im Lichte der fermentativen Theorie. Russky Wratsch, **1911**, Nr. 36 und 37.

— Eine neue Methode der Herstellung des Antigens für die Wassermannsche Reaktion. Ebenda, **1912**, Nr. 43.

Gottmann, Ueber die Brauchbarkeit der serodiagnostischen Untersuchungsmethoden bei Lues und anderen Erkrankungen. Diss. Würzburg **1910**.

Gougerot & Parent, Antisyphilitische Therapie und Wassermannsche Reaktion. Ann. d. mal. vén., T. 7, Nr. 11, Nov. **1911**; Nr. 2, p. 81, Febr. **1912**.

Gradwohl, Die Luetinreaktion bei Syphilis. Med. record, 25. Mai **1912**.

Graetz, Fr., Praktische und theoretische Erfahrungen mit der Wassermannschen Reaktion. Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 53, 303, **1912**.

— Studien zur Frage der Verfeinerung der Wassermannschen Reaktion, mit besonderer Berücksichtigung der sogen. „paradoxen Sera". Dermat. Woch., Bd. 56, Nr. 20, **1913**.

Gravagna, Die Wassermannsche Reaktion bei ignorierter Syphilis. Gaz. int. di med. e chir., **1911**, Nr. 35.

Grignolo, Ueber die Anwesenheit des Komplements, seiner Bestandteile und des hämolytischen Ambozeptors im Humor aqueus unter verschiedenen experimentellen Bedingungen. Pathologica, Vol. 3, Nr. 65.

Groat, W. A., Die Serumdiagnose der Syphilis nach der Noguchi-Methode. New York med. journ., 12. Nov. **1910**.

Gruber, Ueber Untersuchungen mittels der Wassermannschen Reaktion an der Leiche. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 25 und 31.

Guggenheimer, Ueber den Einfluß der Temperatur auf die Wassermannsche Syphilisreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 26.

Guilmain, Ein Vergleich des klinischen Wertes der Reaktionen von Porges und von Wassermann bei der Diagnose der Syphilis. Thèse de Lyon **1911**.

Gunzenhäuser, Untersuchung über den praktischen Wert der sogenannten Wassermannschen Syphilisreaktion in der Modifikation von M. Stern. Inaug.-Dissert.

Gurari, Die theoretischen Grundlagen der Wassermannschen Reaktion.

Gurd, The use of active human serum in the serum diagnosis of syphilis. Journ. of infect. dis., Vol. 8, Nr. 4, p. 427, **1911**.

v. Gutfeld, Die Wassermannsche Reaktion bei im Blute kreisendem Salvarsan. Med. Klinik, **1912**, Nr. 13.

Guth, H., Ein Beitrag zum Wesen der Wassermannschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 43, S. 15.

Gutmann. Der Einfluß dreifacher intravenöser Salvarsaninjektion auf die Wassermannsche Reaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 9.

Halberstädter, L., Die Bedeutung der neueren Hilfsmittel für Diagnose und Therapie der Syphilis. Therap. Monatsh., Febr. **1910**.
— Die Wassermannsche Reaktion beim Kaninchen. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 13, S. 594.
Hallion & Bauer, Ueber bestimmte Ursachen für die Divergenz der Resultate bei der Wassermannschen Reaktion und deren Modifikationen. Bull. des hôp., **1911**, p. 200.
Hammacher, Ueber die Notwendigkeit der Komplementbestimmung bei der Wassermannschen Reaktion. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk, Bd. 2, **1912**.
Harrison, The rôle of the pathologiste in the recognition and treatment of syphilis. Brit. med. journ., Vol. 2, 686, **1911**.
Haucken, W., Beitrag zur Serodiagnostik der Syphilis. Inaug.-Diss. Göttingen **1909**.
Hauptmann, A., Die Vorteile der Verwendung größerer Liquormengen (Auswertungsmethode) bei der Wassermannschen Reaktion für die neurologische Diagnostik. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 42, H. 3 u. 4, **1911**.
— Serologische Untersuchungen von Familien syphilogener Nervenkranker. Zeitschrift f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 8, H. 1.
Hayn, F., Die Klausnersche Reaktion und ihre klinische Verwertbarkeit für die Diagnose der Lues. Inaug.-Diss. Breslau **1909**.
Hayn, F., & Schmitt, A., Ueber die praktische Brauchbarkeit der Wassermannschen Reaktion mit Berücksichtigung der Sternschen Modifikation. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 49, S. 2576.
Hecht, H., Klinische und serologische Untersuchungen bei Syphilis mit besonderer Berücksichtigung der malignen Formen. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 104, H. 3, Dez. **1910**.
— Konglutinationsreaktion nach Karvonen. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 2.
— Auswertung des Antigenextraktes. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 20.
— Bemerkungen zu „Vergleichende Untersuchungen der Originalmethode nach Wassermann mit den übrigen gebräuchlichen Modifikationen“ von Hoehne und Kalb. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 107, 419, **1911**.
— Zum Wesen der Antikörper bei Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 8, Nr. 4, S. 433.
— Reaktionsfähigkeit des Organismus und Luesbehandlung. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 49, S. 2578.
Hecht & Lederer, Die Wassermannsche Seroreaktion mit aktiven Seren. Verhandl. d. intern. Kongr. in Rom, April **1912**, und Mediz. Klinik, **1912**, Nr. 19.
Heidingsfeld, Die Diagnose der Syphilis. Ohio State med. journ., Juli **1909**.
Heinemann, F., & Stern, R., Die Wassermann-Neisser-Brucksche Reaktion in der Geburtshilfe. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 79, H. 2, **1911**.
Heinlein, Vergleichende Versuche mit Antigenen verschiedener Herkunft. Ein Beitrag zur Theorie und Praxis der Wassermannschen Reaktion. Diss. München **1912**.
Herman-Perutz, Die Serodiagnose der Syphilis mittels Präzipitation von Na. glycocholicum unter Heranziehung des Cholesterins. Mediz. Klinik, **1911**, S. 60.
Hertz-Thomsen, Eine Untersuchung der „skrofulösen“ Rinder im Kysthospital mittels der Untersuchungsverfahren von Pirquet und von Wassermann. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 6, S. 243.
Herzfeld, E., Die Serodiagnostik der Lues. Klin.-therap. Wochenschr., **1910**, Nr. 51.
Heverin & Nordenhoft, Fehlen der Wassermannschen Reaktion in einem Falle von tertiärer Syphilis der Haut. Hospitalstidende, **1912**, Nr. 11, p. 303.
Heynemann, Th., Die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion für Geburtshilfe und Gynäkologie und die Lehre von der Vererbung der Syphilis. Prakt. Ergebn. d. Geburtsh. u. Gyn., Bd. 3, H. 1, S. 40, **1911**.
Hilgermann, Wassermannsche Reaktion und Bleiintoxikation. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 3.
Hoag, D. E., Die Wassermannsche Reaktion und ihre klinische Bewertung. Med. Record, 26. II. **1910**.
Hoehne, Erwiderung auf vorstehende Bemerkung von Hugo Hecht. Arch. f. Derm., Bd. 107, 423.
Hoffmann, E., Dauer der Kontagiosität der Syphilis und Ehekonsens im Lichte der neuen Forschung. Deutsche med. Wochenschr., **1913**, Nr. 1.

Hoffmann, K. F., Die Modifikationen der Wassermannschen Reaktion nach Hecht und Wechselmann. Med. Klinik, **1910**, Nr. 33.

Holzmann, Liquor cerebrospinalis und Wassermann-Reaktion. Neurol. Centralblatt, **1912**, S. 98.

Hornstein, L., Ueber den diagnostischen Wert der Wassermannschen Reaktion. Inaug.-Diss. Zürich **1911**.

Hough, W. K., Die Wirkung von Alkoholgaben auf die Wassermannsche Reaktion. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 10, H. 3, S. 281, **1912**.

Huteau, P., Die Wassermannsche Reaktion. Thèse de Lyon, **1910**, Nr. 102.

v. Ingersleben, Zur Technik der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Medizinalbeamte, **1911**, H. 6, S. 223.

Mc Intosh, J., On the specific and non-specific complement fixing substances in the sera of animals infected with Trypanosoma Brucei. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 8, H. 2, S. 183, **1911**.

Mc Intosh & Fildes, Eine Untersuchung über den Wert gewisser Antigene, besonders des neuen Antigens von Sachs, für den Gebrauch bei der Wassermann-Reaktion. Zeitschr. f. Chemother., Bd. 1, H. 1, **1912**.

— — Syphilis from the modern Standpoint. London, Edward Arnold, **1911**, 277 Seiten.

Ipsen & Helwy, Herman- und Perutzsche Syphilisreaktion, angestellt in 16 Fällen in der Irrenanstalt bei Middelfart. Hospitalstidende, **1912**, Nr. 46.

Israel, A., Eine Fehlerquelle bei der Serodiagnose der Echinococcusinfektion. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 29.

Isaac, Senator & Benda, Ueber einen mit Salvarsan behandelten Fall von Lepra. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 11.

Isabolinski, Zur Theorie und Praxis der Serodiagnostik der Syphilis. Charkower med. Journ., Bd. 8, **1909**.

— Ueber syphilitische Antigene. Wratschebnaja Gazeta, **1912**, Nr. 9/10.

Ito, Ueber die Vereinfachung der Wassermannschen Serodiagnostik. Japan. Zeitschr. f. Derm. u. Urol., **1909**, Heft 12.

Jacobaeus, Die störende Einwirkung der im Menschenserum enthaltenen natürlichen Ambozeptoren bei der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 8, H. 5 u. 6, S. 615, **1911**.

— Ueber die Anwendungsmöglichkeiten von Agglutinationsreaktionen mit Ochsenserum bei der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 8, Nr. 4, S. 445, **1911**.

Jacobsthal, E., Versuch zu einer optischen Serodiagnose der Syphilis. Zeitschrift f. Immunitätsforsch., Bd. 8, H. 1, **1911**.

Jeanselme, E., & Vernes, A., Des indications thérapeutiques tirés de la réaction de Wassermann et de la ponction lombaire chez les syphilitiques. Soc. méd. des hôp., 1. III. **1912**, Nr. 8, p. 274.

Jensen & Freiberg, Von der klinischen Bedeutung der Syphilisreaktion von Herman und Perutz verglichen mit Wassermann. Berl. klin. Wochenschr., 1912, Nr. 23, S. 1086 und Hospitalstidende, **1912**, Nr. 18, p. 493.

Joltrain, E., Valeur sémiologique de la réaction de Wassermann. Paris méd., **1911**, Nr. 7, p. 388.

Joltrain & Lévy-Bing, Méthodes de simplification du procédé de Wassermann pour le sérodiagnostic de la syphilis. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 106, **1911**.

Joy, The Duboscq colorimeter as a means of estimating hemolysis in the Wassermann reaction. Journ. Amer. med. assoc., **1911**, Nr. 6.

Kahn, Hundert Untersuchungen mit der v. Dungern-Hirschfeldschen Modifikation der Wassermannschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 16, S. 704.

Kallós-Arad, J., Daten zur Technik der Wassermannschen Reaktion. Budapesti Orvosi Ujság, **1909**, Nr. 44.

Kammann, Kritische Betrachtungen zur Epiphaninreaktion, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Anwendung für die Luesdiagnose. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, Heft 2, S. 178.

Kämmerer, Diagnostische Intrakutanreaktion mit Spirochätenextrakt. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 29.

Kaplan, Der praktische Wert der Wassermann-Reaktion. Med. record, 15. Juni 1912.

Karpas, Cytologie und Chemie der Cerebrospinalflüssigkeit. Amer. journ. of Insanity, Juli **1912**.

Kawamura & Kawakita, Ueber die Wassermannsche Reaktion in der pathol. Anatomie. Saikingakuzasshi, **1912**, Nr. 201.
Kawashima, Das Verhalten des Antitrypsins bei Lues. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 8, Heft 3, S. 653.
Keidel & Geraghty, Der Wert der Wassermannschen Reaktion und des Salvarsans. Journ. of the Amer. med. assoc., **1911**, p. 1659.
Keidel, Ueber den Wert der Wassermannschen Reaktion. Med. Klin., 8. Juli **1911**, S. 94.
Keidel & Hurwitz, Ein Vergleich normaler und syphilitischer Extrakte mittels der Wassermann- und der Epiphaninreaktion. Journ. Amer. med. assoc., 5. Oktober **1912**.
Kepinow, L., Ueber weitere Erfahrungen mit der vereinfachten Wassermannschen Reaktion nach v. Dungern-Hirschfeld. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Heft 4, S. 2135.
Kiss, Zur Kenntnis der Wassermannschen Reaktion. Gyogyászat, **1912**, Nr. 11 und 12.
Klausner, Zur Biochemie des Blutserums bei Syphilis. Verhandl. d. intern. Kongr. in Rom, April **1912**.
— Die Lipoide im Serum bei Lues. Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 21, S. 786.
— Ueber das Wesen der sogenannten Klausnerschen Serumreaktion. Biochem. Zeitschr., Bd. 47, Heft 1.
Klein, Die Verwendung der Wassermannschen Reaktion vom quantitativen Standpunkt aus. Lancet, 7. Mai **1910**.
Klien, H., Ueber das Verhältnis zwischen Wassermann- und Eiweißreaktionen in der Cerebrospinalflüssigkeit der Paralytiker. Eine Kritik der diesbezüglichen Arbeit Axel Bisgaards. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 14, Heft 1, **1913**.
Klieneberger, O., Zur differentialdiagnostischen Bedeutung der Lumbalpunktion und der Serodiagnostik. Arch. f. Psych., Bd. 48, 264, **1911**.
— Zur Erweiterung der Wassermannschen Methode. Liquor- und Komplement-Auswertungsverfahren. Mon. f. Psych. u. Neurol., Bd. 32, Heft 1, S. 74, **1912**.
Klinczew, Die mikroskopische Methode der Wassermannschen Reaktion. Russky Wratsch, **1911**, Nr. 27, S. 1113.
Knick, Die praktische Bedeutung der v. Dungernschen Modifikation der Wassermannschen Reaktion in der Oto-Rhino-Laryngologie. Mon. f. Ohrenheilk., Bd. 45, Heft 7.
Knöpfelmacher & Schwalbe, Hydrocephalus und Lues. Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 3, 428, **1912**.
Kobayashi, Ueber die Verwertbarkeit wässeriger und alkoholischer Extrakte aus normalen Organen zur Komplementbindungsreaktion bei Syphilis. Beitr. z. Path. u. Ther. d. Syph. von A. Neisser, Berlin **1911**.
Kolle & Stiner, Die Verwendung von Acetonextrakten zur Serumdiagnostik der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 38.
Kon Wachaw, Die praktische Bedeutung der Wassermannschen Reaktion. Przeglad lek., **1911**, Nr. 27.
Korff-Petersen & Brinkmann, Zur Weichardtschen Epiphaninreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 45; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 72, 343.
— — Schlußwort in der Diskussion über die Weichardtsche Epiphaninreaktion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 73, Heft 1.
Körtke, Untersuchungen über die v. Dungernsche Modifikation der Wassermannschen Reaktion. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 44, Heft 4, **1912**.
Kotzewalow, Das Komplement bei der Wassermannschen Reaktion. Charkowsky med. Journ., Bd. 14, Nr. 10, **1912**.
Krebs, W., Wassermann und Therapie der Spätlues. Med. Klinik, **1912**, Nr. 27.
Krewer, Zur Diagnostik der Hirnlues. Petersb. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 45.
Kroeber, E., Beitrag zur Frage des ursächlichen Zusammenhangs der Syphilis mit der Idiotie. Med. Klinik, **1911**, Nr. 32, S. 1239.
Kromayer & Trinchese, Der negative Wassermann. Med. Klinik, **1912**, Nr. 10.
— — Der „verfeinerte Wassermann". Med. Klinik, **1912**, Nr. 41.
— — Entgegnung auf den Artikel von B. P. Sormani: „Ueber die von Prof. Kromayer und Dr. Trinchese vorgeschlagene Therapia causalis der pseudonegativen Wassermannschen Reaktion". Ebenda, **1912**, Nr. 43.

Kron, W., Ein Beitrag zur optischen Serodiagnose der Syphilis nach Jacobsthal. Inaug.-Diss. Berlin **1911**.

Krulle, Das Syphilisdiagnostikum von Dungern. Arch. f. Dermat., Bd. 113, 535, **1912**.

Kuboyama & Bata, Ueber die Bedeutung der Präzipitinreaktion von Cuoriu. Japan. Zeitschr. f. Dermat. u. Urol., Bd. 11, **1911**.

Kürbitz, W., Welche Bedeutung kommt der serologischen Feststellung der Syphilis in der gerichtlichen Medizin zu? Zeitschr. f. Med.-Beamte, **1910**, Nr. 20.

Kuschakoff-Stawropol, Zur Frage über die Verwertung der Widerstandsfähigkeit menschlicher Erythrocyten gegenüber Cobragift für die Diagnose der Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 12, Heft 5, S. 532.

Laird, Die Technik und klinische Bedeutung der Wassermannschen Reaktion. Med. society of the State of Pennsylvania, Sept. **1911**; Med. record, 4. Nov. **1911**, p. 945.

Lange, C., Die Bedeutung der Herzextrakte für den heutigen Stand der Wassermannschen Reaktion. Arch. f. Derm. u. Syph., **1912**.

— Ueber die Ausflockung von kolloidalem Gold durch Liquor cerebrospinalis. Zeitschr. f. Chemotherapie, **1912**, Heft 1 und Berl. klin. Wochenschr., **1912**.

Lassen, O., Ein Fall von positiver Wassermannscher Reaktion bei Sarkom. Hospitalstidende, **1912**, Nr. 43, p. 1479.

Lautenschläger, Ein Fall von positiver Wassermannscher Reaktion bei Sarkom. Arch. f. Laryng. u. Rhinol., Bd. 26, Heft 2.

Lederer, M., Ueber den Wert der Noguchi-Reaktion für die allgemeine Praxis. New York med. journ., 16. XII. **1911**.

Ledermann, Die Wassermannsche Reaktion bei Herz- und Gefäßerkrankungen. Verhandl. d. intern. Kongr. in Rom, 10. IV. **1912**.

— Die Serumreaktion bei Syphilis in der forensischen Praxis. Aerztl. Sachverständigen-Zeitung, Bd. 17, 178, **1911**.

— Die Serumreaktion bei Syphilis in der Säuglingspraxis. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, Bd. 9, 147, **1912**.

Lee, R. J., & Whittemore, W., Die Wassermannsche Reaktion bei Syphilis und anderen Erkrankungen. Public. of the Massachusetts general hospit., Oktober **1909**.

Leeser, Ueber die Ergebnisse der Wassermann-Neisser-Bruckschen Serumreaktion. Diss. Freiburg **1910**.

Lehmann, Die Serodiagnose der Syphilis in der Pädiatrie. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 106, 325, **1911**.

Leibkind, Ist die Jacobsthalsche „optische Serodiagnose" der Syphilis praktisch verwertbar? Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, Heft 3 und 4.

Lenartowicz & Potrzobowski, Ueber Sensibilisierung der Wassermannschen Reaktion durch Titrierung des Komplements. Poln. Zeitschr. f. Dermat. u. Neurol., **1910**, Nr. 7.

Leredde, Die Reaktion von Hecht-Weinberg bei syphilitischen Augenaffektionen. Soc. de méd. de Paris, 27. I. **1912**.

Leredde & Rubinstein, Ueber die Wassermannsche Reaktion. Bull. méd., **1911**, p. 320.

— — Die maximale Variation der Wassermannschen Reaktion. Bull. de la soc. franç. de dermat., 5. XII. **1912**.

Leroux & Labbé, Le sérodiagnostic dans l'hérédosyphilis infantile et la syphilis familiale. Arch. de méd. des enfants, T. 14, 881, **1911**.

Lesser, F., Syphilis und Lecithin. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 113, 609.

— Zur Verfeinerung der Wassermannschen Reaktion. Berl. dermat. Gesellsch., 10. XII. **1912**; Dermat. Zeitschr., Bd. 20, Heft 3, **1913**.

Leszynski, Syphilis und Nervensystem, nebst Bemerkungen über die Wassermannsche Reaktion und Salvarsan. Med. record, 18. II. **1911**.

Letulle & Bergeron, Die Wassermannsche Reaktion als Mittel zur Erforschung der Lues latens. Bull. de l'acad. d. méd., **1911**, Nr. 15, p. 486.

Levaditi, C., & Latapie, Die Serodiagnostik der Syphilis nach den im Institut Pasteur im Jahre 1910—11 verzeichneten Ergebnissen. Presse méd., **1911**, Nr. 88.

Levi della Vida, M., Ricerche sulla natura delle sostanzé ad azione anticomplementare nella serodiagnosi della sifilide. Istit. igiene sperim., Roma **1910**.

Levy, Ueber die praktische Bedeutung der Wassermannschen Reaktion für Syphilis. Nyt Medicinsk Aarsskrift, **1910**, p. 172.
Levy-Bing & Doyny, Die Wassermannsche Reaktion. Erklärung falscher Resultate. Ann. d. mal. vén., Mai **1912**.
Lewin, Die Wassermannsche Reaktion bei Leprakranken. Russky Wratsch, **1911**, Nr. 33.
Lhuissier, Beitrag zur Kenntnis der Reaktion von Porges zur Diagnose der Syphilis. Thèse de Paris, **1910**, Nr. 387.
Lieven, H., Diagnose und Therapie der Syphilis. Petersb. med. Wochenschr., **1911**, S. 127.
Lipp, Die Bedeutung der Spirochaete pallida und der Wassermannschen Komplementbindung für die Bekämpfung der Syphilis. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 41, 105, **1911**.
Litteren, W., Der klinische Wert der serodiagnostischen Methoden bei der Diagnose der Syphilis. New York med. journ., 23. Juli **1910**.
Litterer, Die Wirkung der antisyphilitischen Mittel auf die Wassermann-Reaktion. Med. record, Dez. **1912**.
Lucatello & Carletti, Untersuchungen über die Komplementbindung bei Pellagrakranken. Accad. med. Padova, 28. IV. **1911**.
Lundahl, Die Wassermannsche Reaktion bei Geisteskranken und Schwachsinnigen. Swenska Läkaretidningen, **1912**.
Maas & Neumark, Beitrag zur Lehre von der Bedeutung der 4 Reaktionen. Neurol. Centralbl., **1912**, S. 1146.
Maj, E., La reazione del Wassermann' e reazioni di precipitazione fioccosa siero sui di pellagrosi. Rivista pellagrolog. Ital., Vol. 12, Nr. 3, p. 148, **1912**.
Malan, G., & Dematteis, F., Ueber die Methode Dungerns zur Serodiagnose der Syphilis. Giorn. d. R. accad. di med. di Torino, **1911**, Nr. 6—10.
Malinowski, F., Die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion in therapeutischer Hinsicht. Poln. Zeitschr. f. Haut- u. vener. Krankh., Bd. 6, H. 5/6, **1911**.
Manoiloff, Natürlicher Magensaft bei der Serodiagnose der Syphilis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 52, Heft 5, S. 463.
— Ueber die Verdauungsfähigkeit des Normal- und Luesserums. Ebenda, Bd. 67, Heft 5, **1912**.
Mantovani, M., La sierodiagnosi della sifilide col metodo J. Sabrazès-Eckenstein. Bull. d. scienze med., **1910**.
Marchildon, Wassermann reaction in disease other than syphilis. Interstate med. journ., **1912**, Nr. 9.
Marcus, R., Quecksilbertherapie und von Wassermanns Reaktion. Arch. f. Dermat., Bd. 107, 17, **1911**.
— Ueber die praktische Bedeutung der Wassermannschen Syphilisreaktion. Hygiea, Vol. 3, 257, **1911**.
Marinesco, Nature de l'arthropathie tabétique et réaction de Wassermann. Compt. rend. soc. Biol., T. 73, Nr. 27, **1912**.
Marschalkó, Ueber die ungenügende Dauerwirkung der neutralen Suspension von Salvarsan bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 5.
Maruyama, Anwendung des Schweineserums zur Wassermannschen Reaktion. Mitteil. d. Med. Gesellsch. zu Formosa, **1912**, Nr. 100.
Massaglia, A., & Barbanti, R., Sulla reazione di Wassermann in alcuni stati morbosi. Soc. med. chir. Modena, 18. II. **1910**.
Massini, R., Ueber die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion bei internen Erkrankungen. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 24 und 25.
— Die Wassermannsche Reaktion in der Pathologie und Klinik, Policlin., **1912**, Nr. 6—7.
Massone, Menschliche Placenta und Wassermannsche Reaktion. Pathologica, Vol. 3, Nr. 60, p. 204, **1911**.
Matozzi-Scafa, Beitrag zum Studium der Wassermannschen Reaktion in der inneren Medizin. Gazz. internat. di med. chir., Mai **1911**.
Matson, C., Wert der Wassermannschen Reaktion für die allgemeine Medizin. Amer. journ. of dermat. and genito-urinary diseases, Vol. 14, Juli **1910**.
Matson, W. Ray, & Mathew-Plasoner, A., The influence of treatment on the Wassermann reaction in syphilis. Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 57, Nr. 21, **1911**.
Matsumoto, Ueber die Beziehung der Salvarsanbehandlung zur Wassermannschen Seroreaktion. Japan. Zeitschr. f. Dermat. u. Urol., Bd. 11, H. 6, **1911**.

Matsuura & Matsumoto, Serodiagnose bei Syphilis. Japan. Zeitschr. f. Dermat. u. Urol., Bd. 11, Heft 6, **1911**.

Mayer, Hermann, Der Einfluß von Soda auf die Wassermannsche Reaktion. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 6.

Meier, G., Die technischen und klinischen Grundzüge der Wassermannschen Reaktion. Folia serolog., Vol. 7, Nr. 8, **1911**.

Meirowski, Die Bedeutung der paradoxen Sera bei der Wassermannschen Reaktion. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 27, S. 1287 und Ztschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 11, Heft 2, **1911**.

Mensi, Neue Beobachtungen über die Wassermannsche Reaktion und die therapeutische Wirkung des Salvarsans bei der hereditären Syphilis. Giorn. d. R. accad. di med. Torino, April-Mai **1912**, Nr. 4/5.

Merkurjew, Die Wassermannsche Reaktion bei Lepra und beim Abdominaltyphus. Russky Wratsch, **1910**, Nr. 27.

— Experimentelle Syphilis der Kaninchen. Wratschebnaja Gazeta, **1912**, Nr. 47.

Meyer, Fritz M., Ueber den Ausfall der Wassermannschen Reaktion bei mit Dourine infizierten Kaninchen. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 44.

— Untersuchungen mit der Epiphaninreaktion bei Syphilis. Berl. klin. Woch., **1912**, Nr. 7, S. 304.

— Nachtrag zu der Arbeit über Epiphaninreaktion bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 26, S. 1230.

Meyer, H., Welchen Zweck hat die quantitative Bewertung der Wassermannschen Reaktion? Deutsche med. Wochenschr., Bd. 38, H. 46, **1912**.

Micheli, F., & Quarelli, G., Versuche der Syphilisbehandlung mit Dioxydiamidoarsenobenzol. Biochim. e terap. sperim., Vol. 2, 193, **1911**.

Milian, G., Diagnostischer Wert der Wassermannschen Reaktion. Verhandl. des intern. Kongr. in Rom, 10. IV. **1912**.

Milian & Girand, La réactivation biologique de la réaction de Wassermann. Soc. méd. des hôpit., 22. XII. **1912**.

Milue, L. S., The present value of the Wassermann reaction. Amer. journ. of thc med. scienc., Vol. 145, Nr. 2, **1913**.

Mingazzini, G., Die Salvarsantherapie bei der Lues des Nervensystems und die Wassermannsche Reaktion. Policlinico, Vol. 18, **1911**.

Mintz, Zur Frage der Vervollkommnung der Wassermannschen Reaktion. Wratschebnaja Gazeta, **1910**, Nr. 28 und 29, und Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 9i Heft 1, S. 23, **1911**.

Mocher, Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte 1911. Salvarsandiskussion, Sitzung vom 27. IX. **1911**.

Möller, V. Friis, Weitere Untersuchungen über Herman und Perutz' Reaktion. Hospitalstidende, **1912**, Nr. 41.

Molnár, B., Untersuchungen über die Beeinflussungen des Komplementbindungsvermögens präzipitierender Sera durch Lecithin. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., Bd. 8, Heft 2, S. 414, **1911**.

Monte-Santo, D., & Sotiriadès, D., Die Wassermannsche Serumreaktion in 48 Leprafällen. Presse méd., **1910**, Nr. 70.

de Montval, L., Beitrag zur Kenntnis der Serodiagnostik der Syphilis durch die Hechtsche Methode. Inaug.-Diss. Toulouse **1911**.

Morselli, Die Wassermannsche Reaktion im Liquor cerebrospinalis und im Blutserum verglichen. Pathologica, Vol. 3, H. 66, p. 387, **1911**.

Morton, Biochemical examination of the cerebrospinal fluid in cases of mental disease. Journ. of ment. scienc., Vol. 57, p. 1, **1911**.

Mott, Die Differentialdiagnose der Syphilis und Parasyphilis des Nervensystems. Lancet, 18. Nov. **1911**, p. 1394.

Mouradian, Ueber die praktische Bedeutung der Wassermannschen Reaktion in der Augenheilkunde. Ann. d'oculist., Jan. **1912**, Nr. 1.

Mühlens, Ueber Züchtungsversuche der Spirochaete pallida und Spir. refringens sowie Tierversuche mit den kultivierten Spirochäten. Klin. Jahrbuch, Bd. 23, Heft 2, **1910**.

Müller, Julius, Der Einfluß der Therapie auf die Wassermannsche Reaktion bei Spätsyphilis. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 6.

Müller, M., Die Notwendigkeit einer obligatorischen Einführung der Blutunteruntersuchung nach Wassermann bei der Kontrolle der Prostituierten und deren Bedeutung für die allgemeine Prophylaxe der Syphilis. Münch. med. Wochenschr., **1913**, Nr. 6.

Müller, R., Zur Antigenfrage. Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 24, S. 911.

— Wassermannsche Reaktion und zur Antigenfrage. Verhandl. d. internat. Kongr. in Rom, 10. IV. **1912**.

— Einfluß der Salvarsantherapie auf die Wassermannsche Reaktion. Ebenda.

Müller, R., & Hough, W. H., Vergleichende Globulinmessungen an luetischen Seris. Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 5, S. 67.

Müller, R., & Stein, Die Hautreaktion bei Lues und ihre Beziehung zur Wassermannschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr., **1913**, Nr. 11.

Müller & Suess, Vergleichende serologische Untersuchungen bei Tuberkulose und Syphilis. Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 16.

Muir, R., Browning, C., & Mc Kenzie, Joy., Gemeinsame Mitteilung über Syphilis: neue diagnostische und Behandlungsmethoden. Glasgow med. journ., November **1910**.

Muirhead, W., The Wassermann reaction in the blood and cerebrospinal fluid in general paralysis and other forms of insanity. Journ. of mental scienc., Vol 56, Nr. 235, p. 643.

— Die Wassermannsche Reaktion bei Geisteskranken. Brit. med. assoc., **1911**, Section of neurol. Brit. med. journ., 30. Sept., p. 748.

Mulzer, P., Praktische Anleitung zur Syphilisdiagnose auf biologischem Wege. Berlin, Jul. Springer, **1912**, 2. Aufl.,

— Das Vererbungsproblem bei der Syphilis im Lichte moderner Forschung. Arch. f. Dermat., Bd. 113, 769, **1912**.

Munk, Ueber den Einfluß der Luestherapie mit dem Ehrlich-Hataschen Mittel 606 auf die Wassermannsche Reaktion. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 43.

— Ueber weitere Erfahrungen mit Acetonextrakten bei der Serumdiagnostik der Syphilis. Bemerkungen zu dem Aufsatz von Dr. Otto Stiner in Nr. 48 dieser Wochenschrift. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 38, H. 52, **1912**.

Murakani, Bedarf die Wassermannsche Methode inbezug auf sichere Resultate einer Verbesserung? Japan. Zeitschr. f. Dermat. u. Urol., Bd. 11, H. 6, **1911**.

Mutermilch, S., & Herz, R., Untersuchungen über den Gehalt an Komplement in normalen und pathologischen Flüssigkeiten des Körpers. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 76, Heft 5/6.

Nabarro, Das Ergebnis der Wassermannschen Reaktion bei 150 Fällen von Geisteskrankheit. Brit. med. journ., 23. Nov. **1912**.

Nádossy, St., Die Serumdiagnose der Lues, mit besonderer Rücksicht auf die kongenitale Syphilis und die Ammenwahl. Orvosi Hetilap, **1909**, Nr. 52.

Nakano & Umezu, Ueber die Epiphaninreaktion. Japan. Zeitschr. f. Dermat. u. Urol., Bd. 11, Heft 6, **1911**.

Nauwerk, C., & Weichert, M., Die Wassermannsche Syphilisreaktion an der Leiche. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 45, S. 2329.

Nedrigailoff & Kolobaeff, Zur Frage über die Ursachen der nichtspezifischen Komplementbindung bei der Wassermannschen Reaktion. Folia serol., Vol. 7, Heft 5, **1911**.

Neisser, A., Bericht über die unter finanzieller Beihilfe des Deutschen Reiches während der Jahre 1905—1909 in Batavia und Breslau ausgeführten Arbeiten zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 37, Berlin, J. Springer, **1911**.

— Diskussion zum Vortrag von Bruck über die Bedeutung der Serodiagnose der Syphilis. Verhandl. d. Dermat. Gesellsch., X. Kongr.

Neue, H., Ueber die Auswertungsmethode des Liquor cerebrospinalis vermittels der Wassermannschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 3.

Newmark, Leo, The occurence of a positive Wassermann reaction in two cases of nonspecific tumor of the central nervous system. Journ. Amer. med., Vol. 58, Nr. 1, p. 11, **1912**.

Nichols & Hough, Demonstration of Spirochaete pallida in the cerebrospinal fluid. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 60, Nr. 2, **1913**.

Nicolas & Charlet, Aenderung der Wassermannschen Reaktion bei behandelten Syphilitikern. Ann. de dermat., Nov. **1912**, Nr. 11.

Niculescu, P., Vergleichende Studie über den Wert der serodiagnostischen Methoden bei Syphilis. Revista stiintzelor med., Okt. **1910**.

Nielsen-Geyer, Erfahrungen und Experimente über die Fehlerquellen in der Serodiagnostik der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 29.

Nizzi, F., Die Wassermannsche Reaktion in Beziehung zu experimentellen Läsionen der Zentralnervensubstanz. Riv. sperim. di freniatria, Vol. 36, Nr. 1/2.

Nobl & Fluss, Zur Intrakutanreaktion bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr., 1912, Nr. 13.

Noguchi, H., Die quantitative Seite der Serodiagnostik der Syphilis mit Bemerkungen über den Globulin- und natürlichen Antihammel-Ambozeptorgehalt syphilitischer Sera, sowie über die angebliche Gefahr vom Auftreten des Neisser-Sachsschen Phänomens beim Verwenden antimenschlichen Ambozeptors. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 9, Heft 6.

— The comparative merits of various complements and amboceptors in the serum diagnosis of syphilis. Journ. of exper. med., Vol. 13, Nr. 1, p. 78, 1911.

— Sublimate and the serum diagnosis of syphilis. Ebenda, Nr. 2, p. 217.

— Barium sulphate absorption and the serum diagnosis of syphilis. Ebenda, Vol. 13, Nr. 2, p. 217.

Noguchi, Hideyo & Bronfenbrenner, J., Biochemical studies on socalled syphilis antigen. Ebenda, Nr. 1, p. 43.

— — Interference of inactive serum and egg-white in the complement fixation. Ebenda, Vol. 13, 92, 1911.

Noguchi & Moore, A demonstration of Ttreponema pallidum in the brain in cases of general paralysis. Ebenda, Vol. 17, Nr. 2.

Nonne, M., Die Diagnose der Syphilis bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems, mit besonderer Berücksichtigung a) der cytologischen und chemischen Ergebnisse der diagnostischen Lumbalpunktion, b) der serodiagnostischen Untersuchungen am Blut und an der Lumbalflüssigkeit, speziell bei Tabes und Paralyse. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 36.

— Eine Differentialdiagnose von syphilogener Erkrankung des Zentralnervensystems und nicht syphilogener Erkrankung desselben bei Syphilitischen. Neurol. Centralbl., 1910, Nr. 21.

— Der heutige Standpunkt der Lehre von der Bedeutung der „vier Reaktionen“ für die Diagnose und Differentialdiagnose organischer Nervenkrankheiten. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 62, H. 3 und 4, S. 202, 1911.

Nonne & Hauptmann, Liquor cerebrospinalis und Wassermannsche Reaktion. Neurol. Centralbl., 1912, S. 94.

Oeigaard, A., Die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion bei Herz- und Gefäßleiden. Hospitalstidende, 1909, Nr. 49.

— De la réaction de Wassermann dans les maladies du cœur et des vaisseaux. (Travail de la clinique médicale Finse.) Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang, T. 3, Nr. 8, p. 478, April 1910.

Panton & Fleming, Flemings Modifikation und die Wassermann-Reaktion. Lancet, 6., 13., 20. Juli 1912.

Paoli, A., & Papagallo, Die Schürmann-Chirivinosche Farbenreaktion bei Syphilis. Giorn. Ital. mal. vener., Vol. 51, 860.

Parent, Antisyphilitische Therapie und Wassermannsche Reaktion. Thèse de Paris 1911.

Paris & Desmoulière, Eine technische Frage der Wassermannschen Reaktion. Bull. soc. franç. de dermat., 1. II. 1912.

Paris & Sabaréanu, Prognostischer Wert der negativen Wassermannschen Reaktion. Gaz. des hôp., 1910, Nr. 79.

Pasini, Die Ascoli-Izarsche Meiostagminreaktion in der Syphilis. Vergleichsuntersuchungen mit der Wassermannschen Reaktion. XII. Kongr. der Ital. Gesellsch. f. Dermat. in Rom, Dez. 1910.

Pennato, P., Die Wassermannsche Reaktion im Findelhaus. Tommasi, Vol. 6, fasc. 7, p. 151, 1911.

Pereira, Rocha, Der Wert der Wassermannschen Reaktion mit nichtinaktiviertem Serum. Deutsche med. Wochenschr., 1912, Nr. 35, S. 1643.

Perbel, Ueber die Ursachen eines falschen Resultates der Wassermannschen Reaktion. Dermatologia, Bd. 1, März 1913 (Russisch).

Perussia, Bleivergiftung und Wassermannsche Reaktion. Deutsche med. Woch., 1911, Nr. 34.

Pester, Psychosen auf Basis organischer Hirnaffektionen und Wassermannsche Reaktion. Russky Wratsch, 1911, Nr. 27, S. 1109.

PETERS, L. B., Die Beziehungen des natürlichen Anti-Schaf-Ambozeptors zur Wassermannschen Reaktion. New York med. journ., 18. Nov. 1911.
PHELPS, W. M., Die Noguchi-Reaktion bei der Serumdiagnose. New York med. journ., 23. VII. 1910.
PHOTINOS & MICHAELIDES, La séro-réaction de Wassermann et la cuti-réaction de Pirquet dans la lèpre. Lepra Bibl. internat., Vol. 12, 1912.
PIGNATARI, R., Die Wassermannsche Reaktion in einem Fall von Retinochorioiditis maculosa dunkler Aetiologie. Ann. di ottalm., Ann. 39, Nr. 1 u. 2.
PILLON, Die Wassermannsche Reaktion bei Neugeborenen. Lyon méd., T. 17, 113, 1911.
PINI, Bemerkungen über die Wassermannsche Serumdiagnose. Giorn. Ital. delle mal. vener. e della pelle, Vol. 51, 85.
PISANI, S., Sul valore clinico della reazione di Wassermann. Biochem. e terap. sperim., Nr. 1.
PLACZEK, Die Wassermannsche Reaktion als Hilfsmittel der forensisch-psychiatrischen Beurteilung; Schwachsinn; sexuelle Delikte. Med. Klinik, 1911, Nr. 17, S. 656.
PLAUT, Die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion für die Psychiatrie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 6, Heft 1.
— Zur Wertschätzung der Brendel-Müllerschen Reaktion. Münch. med. Woch., 1913, Nr. 5.
PLAUT & GÖRING, Untersuchungen an Kindern und Ehegatten von Paralytikern. Münch. med. Wochenschr., 1911, Nr. 37.
PLEHN, A., Die praktische Bedeutung der Wassermannschen Reaktion für die Therapie der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., 1911, Nr. 34, S. 1544.
PODWYSSOTZKI, O. N., & SACKNOWSKY, A. A., Zur Frage der quantitativen Ablesung der Wassermannschen Reaktion. Russky Wratsch, 1912, Nr. 41.
PÖHLMANN, Physiologische Kochsalzlösung der neuen Pharmakopoe und Wassermannsche Reaktion. Münch. med. Wochenschr., 1911, Nr. 48.
POLAK-DANIELS, L., Ueber Spezifität der Wassermannschen Reaktion. Nederl. Tijdschrift voor Geneesk., 1911.
— Ueber die Bedeutung der Verwendung von Antigenen verschiedener Herkunft bei der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 10, Heft 1 und 2, 1911.
PONTOPPIDAN, B., Herman-Perutz' Reaktion. Ugeskrift for Læger, 1912, Nr. 39.
POPOFF, Ueber hämolysehemmende Erscheinungen bei luetischen Seren und über die Möglichkeit ihrer diagnostischen Verwertung. Deutsche med. Woch., 1912, Nr. 39; Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 14, Heft 2.
PORTMANN, Eine neue Modifikation der Wassermannschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr., 1913, Nr. 4.
— Erwiderung auf vorstehende Bemerkungen (von Zaloziecki). Ebenda, 1913, Nr. 5.
MAC RAE, EISENBREY & SWIFT, Die Anwendung von reinen Lipoiden und alkoholischen Extrakten mit aktivem und inaktivem Serum bei der Komplementfixation bei Syphilis. Arch. of int. med., Nov. 1910.
RASP & SONNTAG, Ueber die sogenannte „paradoxe" Wassermannsche Reaktion. Deutsche med. Wochenschr., 1911, Nr. 15, S. 683.
RAUQUE SENEZ & VAYSSIÈRE, Réaction de Wassermann positives avec sérums d'animaux. Laboratoire médical de Biologie Bordeaux. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1912, Nr. 34, p. 1105.
REITTER, A., Ein Beitrag zu den syphilitischen Erkrankungen des Herzens und Aorta, unter besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse der Wassermannschen Reaktion. Mitteil. aus. den Hamburger Staatskrankenanstalten, 1911.
REUBEN, Hereditäre Syphilis und Wassermannsche Reaktion bei fünf Fällen in einer Familie. New York acad. of med., März 1911; Med. record, 14. Okt. 1911, p. 803.
REYN, A., Fehlende Wassermannsche Reaktion bei tertiärer Hautsyphilis. Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 113, 843; Hospitalstidende, 1911, Nr. 28, S. 761.
DE RIDDER & MARZORATI, Zur vereinfachten Serumreaktion von Wassermann nach von Dungern. Journ. méd. de Bruxelles, 1911, Nr. 22.
RITZ, H., & SACHS, H., Erfahrungen mit der Serodiagnose der Syphilis. Dtsche. med. Wochenschr., 1912, Nr. 43, S. 2009.

Robinson, D. O., Der praktische Wert der Methode von Noguchi. Med. record, 23. Juli **1910**.

— Diagnostic value of the Noguchi luetin reaction. Journ. of cut. dis., Juli **1912**.

Rocamora, J. Beyri, Le salvarsan dans la lèpre; son influence sur le Wassermann dans cette maladie. Lepra Bibl. intern., Vol. 13, Nr. I, **1912**.

Roddy, J. A., Ein Resumée über 100 Wassermannsche Reaktionen. New York med. journ., 23. Sept. **1911**.

Roemheld, Was nutzt die Wassermannsche Blutprobe in diagnostisch zweifelhaften Fällen dem praktischen Arzt? Munch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 33.

Romme, R., Die Lumbalpunktion bei den Syphilitikern. Presse méd., **1909**, Nr. 39.

Rondoni, P., La reazione di Wassermann. Accad. med. Fiorentina, **16. II. 1910** und Lo sperim., Vol. 1, **1910**.

Rosanoff, A. J., & Wiseman, J., Syphilis and insanity; a study of the blood and cerebrospinal fluid. Amer. journ. of insanity, Vol. 66, Nr. 3, p. 419, Jan. **1910**.

Rossi, O., Ueber die Serodiagnose Wassermanns. Accad. med. Florenz, 2. März **1911**.

— Ueber die Methodik der Wassermannschen Syphilisreaktion. Ein Verfahren zwecks Absorption der im Menschenserum normalerweise enthaltenen Ambozeptoren gegen rote Hammelblutkörperchen. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, Heft 3.

Roth, O., Ueber die Modifikationen der Wassermannschen Reaktion nach von Dungern. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, **1911**, Nr. 8.

Rotmann, Die positiven Seiten der Serodiagnostik der Syphilis. Russky Wratsch, **1910**, Nr. 27.

Rouslacroix & Payan, Absence de dérivation du complément en présence des antigènes syphilitiques chez un malade atteint de bilharziose. Réunion biologique de Marseille, séance du 25. IV. **1911**. Compt. rend. soc. Biol., T. 70, Nr. 16, p. 723, **1911**.

Rühl, Karl, Ueber die diagnostische Wertlosigkeit der negativen Wassermann-Reaktion. Dermat. Wochenschr., Bd. 56, Nr. 6, **1913**.

Russ, Einige Beobachtungen über syphilitische Sera. Lancet, 3. Aug. **1912**.

Ruta, S., Ueber die angebliche Substitution des Kali chloricum an Stelle des hämolytischen Ambozeptors bei der Wassermannschen Reaktion. Gazz. internat. di med., **1910**, Nr. 24, und Auto-riassunti, 1910, p. 477.

Sabbatini, G., Die Rivaltasche Methode für die Globulinbestimmung in der Cerebrospinalflüssigkeit. Pensiero med., Vol. 1, fasc. 3—5, **1911**.

Sabin, B., Psoriasis und psoriasiforme syphilide. Diagnostischer Wert der Seroreaktion nach Wassermann. Ann. des mal. vénér., T. 6, Nr. 8, **1911**.

Sabouraud & Vernes, De la réaction de Wassermann appliquée aux péladique. Ann. de dermat. et syph., Mai **1911**.

Sachs, Ueber den Einfluß des Cholesterins auf die Verwendbarkeit der Organextrakte zur Wassermannschen Syphilisreaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 46, S. 2066.

Sadoun, Ch., Ueber den Einfluß der Quecksilber- und Arsenikbehandlung auf Modifikationen der Serodiagnostik bei der Syphilis. Inaug.-Diss. Paris **1911**.

Saito, Vergleichender Versuch der verschiedenen Antigene zur Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Militärärzte, **1912**, Nr. 32.

Sakurane & Yamada, Ueber die Seroreaktion der Lues. Japan. Zeitschr. f. Dermat. u. Urol., Bd. 11, H. 6, **1911**.

Sanamian, Die Wassermannsche Reaktion und ihre Bedeutung in der inneren Medizin. Inaug.-Diss. Berlin **1912**.

Sarbó, A., & Kiss, J., Ueber den Wert der Wassermannschen Seroreaktion bei Nervenkrankheiten. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. 40, 347, **1910**.

Scheidemandel, Erfahrungen über die Spezifität der Wassermannschen Reaktion, die Bewertung und Entstehung inkompletter Hemmungen. Deutsches Arch. f. klin. Med., **1911**, H. 5 u. 6, S. 482.

Scheller, R., & Goldschmidt, B., Experimentelle Beiträge zum Studium des Mechanismus der Immunkörper- und Komplementwirkung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, H. 6, S. 569, **1911**.

Schereschewsky, J., Syphilisdiagnostik und das Syphilisdiagnostikum nach von Dungern. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 18.

Schmidt, H., Die Wassermannsche Reaktion am Leichenserum. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 38, H. 17, **1912**.

— Die Serumdiagnose der Lues mittels der Ausflockung. Med. Klinik, **1912**, Nr. 38.

Schmidt, Studien über das Wesen der Wassermannschen Reaktion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 69, 513, **1911**.

Schmidt. P., Zur Apparatur und Technik der Wassermannschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 15, S. 793.

Schmitt, L. S., Laboratory diagnosis of syphilis. Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 57, Nr. 21, p. 1657, **1911**.

Schnitter, Wassermannsche Reaktion bei Bleivergifteten. Deutsche med. Wochenschrift, **1911**, Nr. 22.

Schölberg H. A., & Goodall, E., Ueber die Wassermannsche Reaktion bei 172 Fällen von Geistesstörung und 66 Kontrollfällen, syphilitischen und anderen, nebst einem historischen Ueberblick über die Jahre 1906—1910. Journ. of ment. scienc., Vol. 67, Nr. 2, p. 218, **1911**.

Schoen, Berichtigungen zu der Arbeit von Dr. med. A. Korff-Petersen und Dr. med. H. Brinkmann: „Versuche etc.". Zeitschr. f. Hyg., Bd. 73, H. 1.

Schönhals, Ueber atypischen Ausfall der Wassermannschen Reaktion bei einem Falle von anatomisch-pathologisch sicherer Paralyse. Mon. f. Psych. u. Neurol., Bd. 23, H. 2.

Schönrich, Die Wassermannsche Reaktion. Amer. journ. of dermat., Sept. **1911**, p. 481.

Schottmüller, Der Liquor cerebrospinalis bei Infektionskrankheiten, insbesondere im Zusammenhang mit der Wassermannschen Reaktion bei Poliomyelitis epidemica. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 37, S. 1988.

Schousboe, Die Wassermannsche Reaktion in der Otologie. Ugeskrift for Laeger, **1911**, Nr. 2, p. 46.

Schroen, Bemerkungen zu J. Traube: „Zur Diagnose der Syphilis". Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 6, p. 260.

Schüffner. W., Die Wassermannsche Reaktion bei Ulcus tropicum und der Wert der verschiedenen Antigene in den Tropen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 72, H. 2, S. 362, **1912**.

Schultz, J. H., Ueber Hemmung der Alkoholhämolyse durch Blutserum Luetischer. Folia serol., Vol. 7, 799, **1911** und Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 12, H. 4.

Schwartz, J., Eine vergleichende Studie der Wassermannschen und der Weilschen Cobragiftreaktion auf Syphilis. New York med. journ., 6. I. **1912**.

Segale, Das syphilitische ozonisierte Serum erwirbt fixierende Eigenschaften für das Komplement. Pathologica, 15. III. **1911**.

Seiffert, O., Eine neue serologische Methode zur Syphilisdiagnose. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 50.

Seiffert, Erwiderung zu J. Traubes: „Zur Diagnose der Syphilis". Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 6, S. 260.

Seiffert, H., Ueber Serodiagnose der Syphilis. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, **1910**, Nr. 12.

Semibratow, Ueber die Epiphaninreaktion. Die Serodiagnostik der Lues nach W. Weichardt. Woenno-Meedizinskij journ., Jan. **1912**; Wratschebnaja Gazeta, **1912**, Nr. 16.

Semon, M., Eklampsie und Wassermannsche Reaktion. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn., Bd. 67, 773, **1910**.

Selenew, Das Collessche Gesetz und die Wassermannsche Reaktion; wahrscheinliche Uebertragung der Syphilis auf die dritte Generation. Russische Zeitschr. f. Haut- u. vener. Krankh., Bd. 20, Nov. **1910**.

— Der Einfluß der Behandlung der Syphilis auf die Wassermannsche Reaktion. Ebenda.

Sensini, P., Beitrag zum Studium der Meiostagminreaktion bei Syphilis. Giorn. Ital. d. mal. vener. e della pelle, **1911**, Nr. 4, p. 473.

Serra, A., Klinischer und experimenteller Beitrag zur Wassermannschen Reaktion bei Syphilis. Gaz. internat. d. med. chir. igiene, Napoli **1910**, Nr. 27, 31.

— Die Wassermannsche Serodiagnose bei der Lepra. Policlinico, Vol. 16, Nr. 12.

— La séro-réaction de Wassermann chez les lapins inoculé de lèpre à la chambre antérieure de l'œil. Lepra, Bibl. intern., Vol. 12, **1912**.

Serra, A., & Gentili, A., Wassermannsche Reaktion im Nabelstrangblut, im mütterlichen und fötalen Blut nach der Geburt. Ihre Wichtigkeit beim Studium der hereditären Lues. Zusammenhänge zwischen serologischer Probe, klinischen Erscheinungen, Parasitologie und eventuellen anatomischen Veränderungen der Eihäute. Ann. di ostetr. e ginecol., **1911**.

Sézary, A., Ueber die Pathogenese der Tabes und der parasyphilitischen Affektionen im allgemeinen. Presse méd., **1909**, Nr. 88.

Shiga, R., Die Wassermannsche Reaktion und der Verlauf derselben nach der Salvarsaninjektion. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 41, S. 1937.

— Das ER-Lecithin als Antigen bei der Wassermannschen Reaktion. Centralbl. f. Bakt., Beilage zu Bd. 54.

Siebert, C., Weitere Untersuchungen über die Syphilisreaktion nach Karvonen. Arch. f. Dermat., Bd. 113, 1031.

Siebert & Mironescu, Ueber die Brauchbarkeit der Syphilisreaktion nach Karvonen. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 45.

Sigaard, A., Die Behandlung syphilitischer Herz- und Gefäßkrankheiten. Hospitalstidende, **1911**, Nr. 30, p. 825, Nr. 31, p. 861, Nr. 32, p. 887.

Silvestrini, Beitrag zum praktischen Wert der Wassermannschen Reaktion. Ann. di med. nasale, **1912**, Nr. 5 u. 6.

Simonelli, Ueber den Wert der Porges- und Ascoli-Izarschen Reaktionen im Vergleich zu der Wassermannschen. 12. Kongr. d. ital. Ges. f. Dermat., Rom 18. Dez. **1910**.

So, F., Ueber den Einfluß von Organerkrankungen auf die Extraktwerte bei der Wassermannschen Reaktion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 63, H. 4—6, **1912**.

— Ueber die Verwertbarkeit der modifizierten Präzipitationsmethode nach Porges. Centralbl. f. Bakt., Bd. 63, **1912**.

Sonntag, E., Neuere Erfahrungen über die Serumdiagnostik der Syphilis mittels der Wassermannschen Reaktion. Schweiz. Korrespondenzbl., **1911**, Nr. 12 und 13.

Sormani, P., Eine rationelle Verbesserung der Komplementbindungsmethodik, insbesondere der quantitativen Wassermannschen Reaktion. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde 1911. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, H. 2.

— Quantitative Komplementreaktion (insbesondere Reaktion von Wassermann) mit vorausberechneter Komplementquante. Genaue Technik für kleinere Quantitäten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, H. 2.

— Die Bedeutung der paradoxen Sera bei der Wassermannschen Reaktion. Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 37, S. 1740.

— Ueber die von Prof. Dr. Kromayer und Dr. Trinchese vorgeschlagene „Therapia causalis" der pseudonegativen Wassermannschen Reaktion. Med. Klin., **1912**, Nr. 34.

Sorrentino, U., Ueber die Bedeutung der Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit bei Syphilis. Riforma med., **1911**, Nr. 49 und 50.

Sowade, Ueber Spirochaeta-pallida-Kulturimpfungen, nebst Bemerkungen über die Wassermannsche Reaktion beim Kaninchen. Deutsche med. Wochenschrift, **1911**, Nr. 42.

Spiegel, Was leistet die von Dungernsche Modifikation der Syphilisreaktion? Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 45, S. 2334.

Springer, Der Wert der nach v. Dungern-Hirschfeld modifizierten Wassermannschen Reaktion. Medycyna i Kronika Lekarska, **1912**, Nr. 24.

Stein, A., Die Wassermannsche Reaktion in ihrer Bedeutung für die Gynäkologie und Geburtshilfe und ihre Bedeutung für die Lehre von der Vererbung der Lues. New York med., Sept. **1911**.

Stein, Die Wassermannsche Reaktion, ihre praktische Bedeutung für die menschliche Gesellschaft. Med. record, 18. Nov. **1911**, p. 1023.

STEINHAUS. Ueber den praktischen Wert der Wassermannschen Serumreaktion. Policlinique, **1911**, Nr. 5.

— Die Noguchi-v. Dungernsche Modifikation der Wassermannschen Methode der Serodiagnose der Syphilis. Policlin. Bruxelles, **1911**, Nr. 12.

— Bemerkungen zu den neuen Arbeiten über die Anwendung der v. Dungernschen Methode der Serodiagnostik der Syphilis. Policlinique, **1912**, Nr. 2.

STEINITZ, E., Ueber die vereinfachte Wassermannsche Reaktion nach v. Dungern-Hirschfeld. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Heft 4, S. 2476.

— Zur Verwendung der Wassermannschen Reaktion in der inneren Medizin. Med. Klinik, **1912**, Nr. 45.

STERN, HENNY, Ueber die praktische Verwertbarkeit der von v. Wassermann kontrollierten Luesleberextrakte. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, S. 1264.

STERN, MARGARETE, Eine Vereinfachung und Verfeinerung der serodiagnostischen Syphilisreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1, Heft 3.

— Ueber die Brauchbarkeit der Bariumsulfatbehandlung von Leichenserum, zwecks serodiagnostischer Untersuchung. Ebenda, Bd. 13, Heft 6.

STEYERTHAL, Die Wassermannsche Reaktion in der Sprechstunde. Fortschr. Wochenschr., **1911**, Nr. 34, S. 1549.

STINER, O., Untersuchungen über die Brauchbarkeit der v. Dungernschen Reaktion für die Serumdiagnostik der Syphilis. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, **1911**, Nr. 33, S. 1137.

— Ergebnisse der Serumdiagnostik bei kongenitaler Lues. Ebenda, **1912**, Nr. 16.

— Weitere Erfahrungen über Verwendung von Acetonextrakten bei der Serumdiagnostik der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 38, Heft 49, **1912**.

STITTER, Ueber den gegenwärtigen Stand der Studien mit der Epiphaninreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, Heft 6, S. 749.

STONE, Die Resistenz der roten Blutkörperchen Syphilitischer gegenüber der Cobragifthämolyse und der Wert der Reaktion. Med. record, Okt.-Nov. **1912**.

STONE & SCHOTTSTÄDT, Cobra venom hemolysis test in syphilis. Arch. of intern. med., Vol. 10, Nr. 1, **1912**.

STRANDBERG, OVE, Ueber die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion in der Rhinologie. Hospitalstidende, **1911**, Nr. 26, p. 545 und Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 34, S. 1549.

STRENG, Die Konglutination und die Diagnose der Syphilis. Zieglers Beiträge, Bd. 51, 279, **1911**.

STRONG, Precipitation tests for syphilis. Journ. of med. res., Vol. 25, 199, **1911**.

STÜHMER, Zur Technik der Untersuchung der Lumbalflüssigkeit auf die Wassermannsche Reaktion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 61, H. 1/2, S. 171.

SWIFT, H. S., Der Gebrauch aktiven und inaktiven Serums in der Komplementablenkungsprobe der Syphilis. Arch. of int. med., Nov. **1909**.

TATSUKAWA, Wassermannsche Reaktion mit Erlandschem Lecithin im Vergleich mit Cuorinseroreaktion. Saikingakkuzasshi, **1911**, Nr. 186.

TATEKAWA, Kaninchenschankergewebe als Antigen zur Wassermannschen Reaktion. Mitteil. d. Med. Gesellsch. zu Kioto, Bd. 8, H. 4, **1912**.

TEISSIER, P., & LUTENBACHER, R., Sérums de rougeoleux et anticorps syphilitiques. Soc. de Biol., 27. Mai **1911**; Compt. rend., T. 70, Nr. 19, p. 875,

TERAJIMA, Ersatzpräparate der Luesantigene zur Wassermannschen Reaktion. Mitteil. d. Marineärztl. Ges. zu Tokio, **1911**, Nr. 2.

THIBIERGE & WEISSENBACH, Wert der Wassermannschen Reaktion für die forensische Diagnose der Syphilis. Bull. méd., **1912**, p. 46; Ann. d'hyg. publ., T. 17, Februar **1912**.

THIELE & EMBLETON, Some observations on the Wassermanns reaction. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 16, 1. Teil, Heft 4, **1913**.

THILENIUS, Beiträge zur serologischen Syphilisreaktion bei chirurgischen Erkrankungen. Diss. Breslau **1910**.

THOMSEN & BOAS, Ueber die Thermoresistenz der in der Wassermannschen Reaktion wirksamen „Antikörper“ in den verschiedenen Stadien der Syphilis und bei anderen Krankheiten. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 10, Heft 3.

— — Untersuchungen über Ausflockungsreaktionen bei Syphilis, mit besonderer Berücksichtigung der von Herman und Perutz ausgearbeiteten Modifikation der Methode von Elias-Neubauer-Porges und Salomon. Hospitalstidende, **1912**, Nr. 41.

Thomsen & Boas, Die Wassermannsche Reaktion bei angeborener Syphilis. Arch. f. Dermat., Bd. 111, Heft 1, S. 91.

— — Die Wassermannsche Reaktion als ein nicht isoliertes Phänomen betrachtet. Hospitalstidende, **1911**, Nr. 31, S. 857.

Thomsen, Boas, Hjost & Leschly, Eine Untersuchung der Schwachsinnigen, Epileptiker, Blinden und Taubstummen Dänemarks mit der Wassermannschen Reaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 20, S. 891.

Traube, Zur Diagnose der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 5, S. 203.

Trembur, Schröter, Busse, Erfahrungen mit der Wassermannschen Reaktion an der Hand von 1300 Fällen. Klin. Jahrb., Bd. 26, H. 1.

Trembur, Lymphosarkomatose und positive Wassermannsche Reaktion. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 101, S. 20, **1910**.

Torday, Ueber paradoxe Wassermann-Reaktion. Orvosi hetilap, **1912**, Nr. 50.

Török, Salvarsan in der Behandlung der Syphilis. Bör-és Bujakórtan, **1912**, Nr. 1.

Tribondeau, La réaction de Wassermann, procédé éclectique. Compt. rend. soc. Biol., T. 72, Nr. 22, p. 961, **1912**.

— L'emploi d'extraits végétaux dans la réaction de Wassermann. Compt. rend. acad. scienc., T. 156, Nr. 4, **1913**.

Trinchese, J., Die Beeinflussungen der Wassermannschen Reaktion durch Schwankungen des Komplements. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 41, S. 1935.

Troller, Die Komplementablenkung und die Wassermannsche Reaktion. Journ. de méd. de Paris, **1911**, Nr. 14.

Tschidschawadze, Das künstliche Antigen bei der Wassermannschen Reaktion. Wratschebnaja Gazeta, **1912**, Nr. 5.

Tuccio, Die Wassermannsche Reaktion. Pathologica, **1911**, Nr. 52.

Tuschinsky, Die Wassermannsche Reaktion bei Behandlung mit Arsenobenzol. Russky Wratsch, **1910**, Nr. 33.

Tuschinsky & Iwaschenzow, Die Wassermannsche Reaktion in der Hospitalpraxis. Russky Wratsch, **1912**, Nr. 13—15.

Ullom, Noguchis Modifikation der Wassermannschen Reaktion, Technik, Resultate. Amer. journ. of dermat., Juni **1911**, p. 281.

Usuelli, Ueber die mit der Meiostagminreaktion bei der Syphilisdiagnose erhaltenen Resultate. XII. Kongr. der Ital. Gesellsch. f. Dermat., Rom, Dezember **1910**.

Vallardi, Die Komplementablenkung bei Pellagra. Rif. med., **1911**, Nr. 36.

Vandergrift, Der praktische Wert der positiven Komplementbindungsreaktion bei Syphilis. Med. record, 26. Nov. **1910**.

Veress, Der Wert der Karvonenreaktion in der Diagnose der Syphilis und Paralysis progressiva. Orvosi hetilap, **1912**, Nr. 45—47.

Vercesi, Beobachtungen über den Wert der Wassermannschen Reaktion in der inneren Medizin. Gazz. med. Ital., **1912**, Nr. 40.

Verrotti, Die Wassermannsche Reaktion bei Syphilis während dreier Jahre in der Klinik für Hautkrankheiten und Syphilis zu Neapel. Gaz. intern. d. science med., **1911**, Nr. 17.

Veszprémi, D., Die Bedeutung der Wassermannschen Syphilisreaktion bei Sektionen. Orvosi hetilap., **1909**, Nr. 47.

Voisin, Die biologische Reaktivierung der Wassermannschen Reaktion als diagnostisches Hilfsmittel. Bull. des hôp., **1912**, p. 271.

Walbum, L. E., Die Einwirkung verschiedener Alkohole auf Antigene und ähnliche Körper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 7, Nr. 5, S. 544.

v. Wassermann, Diskussion. Freie Vereinig. f. Mikrobiol., 5. Tagung **1911**. (Schereschewsky- u. v. Dungernsche Reaktion.)

— Diskussion zu Alb. Freudenberg: Eine Mahnung zur Vorsicht bei der diagnostischen Verwertung der Wassermannschen Syphilisreaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 26, S. 1252 ff.

— The diagnostic use of the complement-fixation method. Brit. med. journ., **1910**, Vol. 2, p. 1427.

Wassermeyer-Bering, Die Wassermannsche Reaktion in der Psychiatrie und Neurologie, mit besonderer Berücksichtigung der Paralyse, Tabes und Lues cerebri bzw. cerebrospinalis. Arch. f. Psych., Bd. 47, H. 2, S. 822.

Watson & Reasoner, Der Einfluß der Therapie auf die Wassermannsche Reaktion bei Syphilis. Journ. of Amer. med. assoc., **1911**, p. 1670.
Waugh, J. F., Die Resultate der Noguchi-Modifikation der Wassermannschen Serumdiagnose bei Syphilis. Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 55, Nr. 10.
Weichardt, Eine neue serologische Methode zur Syphilisdiagnose. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 4, S. 154.
Weichardt & Stiker, Kurze Bemerkungen zu der Arbeit von Dr. A. Korff-Petersen und Dr. H. Brinkmann. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 73, Heft 2.
Weichert, Die Sternsche Modifikation an 600 Seren im Vergleich zur Wassermannschen Syphilisreaktion. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 16, S. 702.
Weill, O., Nutzen der Wassermannschen Reaktion in einer medizinischen Abteilung. Journ. de Bruxelles, **1911**, Nr. 51.
Weil, Rich., Bemerkungen zur Arbeit von Dr. P. Kuschakoff zur Frage über die Verwertung der Widerstandsfähigkeit menschlicher Erythrocyten gegenüber Cobragift für die Diagnose der Syphilis. Departement of experimental therapeutics Cornell University medical school New York.
Weil-Kafka, Ueber die Durchgängigkeit der Meningen, besonders bei der progressiven Paralyse. Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 10.
Weinberg, Pratique et interprétation de la réaction de fixation. Technique rationnelle. Compt. rend. soc. Biol., **1912**, p. 334.
— Technique rationnelle de la réaction de fixation. Ann. de l'inst. Pasteur, **1912**, Nr. 6.
Weinstein, Die Wassermannsche Reaktion in der Laryngologie. Amer. journ. of dermat., Okt. **1911**, p. 542.
v. Werdt, Ueber die Wassermannsche Reaktion an der Leiche. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, **1911**, Nr. 29, S. 993.
Wermel, M., Zur Technik der Serodiagnostik der Syphilis nach Wassermann. Medicinskoje Obozrenie, **1909**, p. 955.
White, E. C., & Ludlum, S. D. W., Studien über die Wassermannsche Reaktion. Med. record, 25. XII. **1909**.
Wideröe, S., Ueber die klinische Bedeutung der Wassermannschen Reaktion. Norsk Magazin for Lægevidenskaben, Dez. **1910**, p. 1354.
Williams, Frühzeitige Diagnose der Tabes und Cerebrospinallues. Med. Press., **1910**, Nr. 7.
Williamson & Phillips, Weitere Untersuchungen über die Cerebrospinalflüssigkeit bei Geistesstörungen. Journ. of ment. science, Vol. 58, Nr. 1, p. 84, **1912**.
Wischer, H., Die praktische Verwertbarkeit der Wassermannschen Reaktion bei Lues, Tabes dorsalis und progressiver Paralyse. Inaug.-Diss. Rostock **1911**.
Wladyscko, Ueber die Wechselbeziehungen zwischen der Wassermannschen Reaktion und dem Grade der Toxizität des menschlichen Blutserums. Prakticzesky Wratsch, **1911**, Nr. 47, p. 750.
Wojciechowski, Der Wert der von Bauer und Hecht vereinfachten Wassermannschen Reaktion. Poln. Zeitschr. f. Dermat., **1912**, Nr. 7.
Wolbarst, Eine Studie von 50 mit Salvarsan behandelten Syphilisfällen mit spezieller Hinsicht auf die klinischen Resultate und die Wassermannsche Reaktion. New York med. journ., 16. u. 23. Sept. **1911**.
Wolff, L. K., Die Wassermannsche Reaktion in der pathologischen Anatomie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, Heft 2.
— Ueber Untersuchungen mittels der Wassermannschen Reaktion an der Leiche. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 29.
— De reactie van Wassermann in de pathologische Anatomie. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk., **1911**, Nr. 9, S. 693.
— Bemerkungen zu der Portmannschen Notiz: „Eine neue Modifikation der Wassermannschen Reaktion." Berl. klin. Wochenschr., **1913**, Nr. 6.
Zaloziecki, A., & Frühwald, R., Zur Kenntnis der Hirnnervenstörungen im Frühstadium der Syphilis, speziell nach Salvarsan. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Verwendbarkeit der Liquordiagnostik. Wien. med. Woch., **1912**, Nr. 29.
— — Bemerkungen zu J. Portmanns Notiz: „Eine neue Modifikation der Wassermannschen Reaktion." Berl. klin. Wochenschr., **1913**, Nr. 5.
— — Ueber den Eiweißgehalt der Zerebrospinalflüssigkeit. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde, Bd. 47 u. 48, **1913**.
— — Ueber den Antikörpernachweis im Liquor cerebrospinalis. Arch. f. Hyg., Bd. 80, Nr. 1.

Zehnder, H., Beiträge zur Serodiagnose der Syphilis. Inaug.-Diss. Zürich **1910**.

v. Zeissl, Ueber die bisherigen Erfolge der Syphilisbehandlung mit Salvarsan (606) und die Aussicht auf Dauerheilung. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 12.

Ziegel, Noguchis Luetinreaktion. Med. record, Dez. **1912**, Febr. **1913**.

Zinsser & Johanson, Heat-sensitive anticomplementary bodies. Journ. of exper. med., Vol. 13, 31, **1911**.

Zubrzycki, Die Wassermannsche Reaktion bei Eklampsie. Lwows tygodnik lek., **1912**, Nr. 21, p. 327.

Zuccola, Ueber die Schürmannsche und Porgessche Reaktion bei der Syphilisdiagnostik. Il Pensiero med., **1911**, Nr. 41.

Zuelchaur, Die Serodiagnostik der Dementia paralytica. Diss. Leipzig **1910**.

XIX.

Immunität bei Syphilis.

Von

Professor Dr. **Carl Bruck**

in Breslau.

I. Angeborene natürliche Immunität.

Bis vor wenigen Jahren nahm man allgemein eine natürliche Immunität sämtlicher Tiere gegenüber der Syphilisinfektion an und glaubte, daß eine Empfänglichkeit für die Krankheit ein alleiniges Vorrecht des Menschen wäre. Seitdem im Jahre 1903 Metschnikoff & Roux zum ersten Male den einwandsfreien Nachweis der Möglichkeit einer experimentellen Syphiliserzeugung bei Affen führen konnten, haben sich unsere Anschauungen über die natürliche Immunität der Tiere von Grund aus geändert. Nicht nur der alte Satz: „Allein der Mensch ist für Syphilis empfänglich", erfuhr eine Einschränkung, sondern auch manche früheren Befunde über angeblich gelungene Tierübertragungen erschienen in neuem Lichte. In der Folgezeit wurde dann bald, insbesondere durch Neisser, Lassar, Finger, E. Hoffmann, Bertarelli, Volpino und viele andere mit Sicherheit bewiesen, daß Syphilis außer auf höhere und niedere Affen auf eine ganze Reihe anderer Tiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Hunde, Hammel, Ratten etc.) übertragen werden kann (siehe hierüber Experimentelle Syphilisforschung, Bd. VII, S. 591). Es besteht also wenigstens bei einer großen Anzahl von Tierarten keine absolute Immunität gegen Syphilis, sondern die Uebertragungsmöglichkeit ist hier lediglich eine Frage der Technik. Auch der Verlauf der Tiersyphilis weicht nicht prinzipiell von dem der menschlichen ab, da es auch beim Tiere zu einer konstitutionellen Erkrankung, einer Allgemeindurchseuchung des Organismus kommt. Demgegenüber fällt weniger ins Gewicht, daß beim Tiere seltener Krankheitserscheinungen, insbesondere Hautsymptome auftreten, um so weniger, als sich durch die neueren Untersuchungen (z. B. Grouven, E. Hoffmann, Uhlenhuth) immer mehr zeigt, daß bei bestimmter Technik auch bei niederen Versuchstieren mit einer gewissen Regelmäßigkeit Sekundärerscheinungen der Haut zu erzielen sind.

Trotz alledem muß festgestellt werden, daß das empfänglichste Individuum für Syphilis entschieden der Mensch ist. Denn ebenso wie nichts von einer endemisch auftretenden Tier-

syphilis bekannt ist, sind genitale und extragenitale Spontaninfektionen gesunder Tiere durch experimentell Geimpfte niemals mit Sicherheit beobachtet worden. Auch auf der Neisserschen Expedition, während der zuweilen zahlreiche geimpfte Affen mit vollentwickelten Primäraffekten in einem Käfig zusammen mit vielen gesunden Tieren untergebracht waren, habe ich Spontaninfektionen niemals gesehen.

Eine angeborene Immunität des Menschen gegenüber Syphilis gibt es nicht. Die noch hier und da gemachte Beobachtung, daß gewisse Gegenden und Völkerstämme absolut oder relativ frei von Syphilis sind, z. B. Westgrönland (Trebitsch), Philippinen (Scheube, Kohlbrugge), Melanesien (Poch) beruht nicht auf einer Immunität, sondern auf rein äußerlichen Verhältnissen (Abgeschiedenheit vom Verkehr, religiöse Gebräuche usw.).

Dagegen ist wohl eine gewisse individuelle Disposition sicher, die den Verlauf der Krankheit entweder zu einem besonders schweren oder besonders leichten gestalten kann. Als Beispiel des ersten Falles sei die Lues maligna erwähnt. Die experimentelle Forschung hat bisher wenigstens keinen Anhaltspunkt gegeben, daß die maligne Syphilis ihre Entwicklung einer besonderen Form des Virus verdankt, in dem Sinne, daß entweder die Spirochäten ihre Virulenz besonders vermehrt hätten, oder daß Mischinfektion vorliegt. Die Tatsache vielmehr, daß die Lues maligna zwar häufig bei Personen, die durch andere Krankheiten (Tuberkulose etc.) geschwächt sind, aber auch bei völlig normalen und kräftigen Menschen beobachtet wird, ferner, daß bei Uebertragung maligner Syphilis in den weitaus meisten Fällen wieder Syphilis von gewöhnlichem Charakter zustande kommt, spricht dafür, daß entweder eine verminderte Widerstandsfähigkeit des Körpers die Ursache sein kann (A. Neisser), oder mit dem Vorkommen einer direkten „Idiosynkrasie" des Organismus gegenüber dem syphilitischen Virus gerechnet werden muß (Jadassohn). Auch für das gehäufte oder fehlende Vorkommen von Tabes und Paralyse können nur individuelle Dispositionen eine Rolle spielen, falls man nicht an die bisher wenigstens durch nichts bewiesene (wenn auch durch einige klinische Tatsachen gestützte) Hypothese von der Existenz eines spezifischen Nervenvirus glauben will. So können z. B. zahlreiche Fälle von Tabes in einer Familie nur durch eine ererbte Prädisposition des Nervensystems oder bestimmte andere disponierende Schädigungen (Alkohol) erklärt werden. Andererseits können wir für das bei manchen Völkern, z. B. den Malaien, zu beobachtende Fehlen von Tabes und Paralyse, trotz sonst sehr schwerer Syphilis, nur eine mangelnde Disposition des Nervensystems, vielleicht durch den aus religiösen Gründen bedingten Fortfall der Alkoholschädigung (A. Neisser) verantwortlich machen.

Ebenso wie eine individuelle Disposition für Syphilis zugegeben werden muß, scheint auch eine besondere Disposition bestimmter Rassen sicher zu sein, die sich in durchschnittlich schwererem oder leichterem Verlauf der Erkrankung äußert. So fand Rotschuh in Zentralamerika bei Weißen und Negern eine sehr schwere, bei Indianern und deren Mischlingen, obwohl die äußeren Lebensbedingungen dieselben sind, eine auffallend leichte Syphilis. Quennec stellte für Afrika fest, daß die Krankheit bei Europäern, Arabern

und Hindus viel schwerer verläuft als bei Negern. Mischlinge erkranken um so schwerer, je mehr Europäerblut sie besitzen. (Ausführliches siehe bei Scheube, Mense: Tropenkrankheiten.)

Ueber den Einfluß einer Immunitätsvererbung auf diese Verhältnisse s. S. 1056ff.

II. Erworbene Immunität.

Wenn wir heute von erworbener Immunität reden, so verstehen wir darunter die Erscheinung, daß nach Ablauf und Heilung einer Infektionskrankheit eine Neuinfektion des Organismus mit derselben Krankheit für kürzere oder längere Zeit oder für immer unmöglich ist, daß also infolge der unter dem Einfluß des Krankheitsprozesses stattgefundenen biologischen Vorgänge ein Haften von neu hinzutretendem Virus nicht mehr gelingt, bzw. daß, wenn neues Virus eingedrungen ist, der Körper über Schutzkräfte verfügt, die dieses Virus abzutöten und unschädlich zu machen vermögen.

Der lange Zeit als Dogma geltende Satz: „Niemand bekommt zweimal konstitutionelle Syphilis", stammt von Ricord, der hiermit die Lehre von einer echten und dauernden Immunität bei Syphilis begründete. Die Behauptung Ricords, daß derjenige, der einmal einen syphilitischen Primäraffekt akquiriert habe, nun dauernd gegen eine Primärinfektion geschützt sei, wurde in Deutschland besonders von Bärensprung und Siegmund gestützt. Bald jedoch mehrten sich die Mitteilungen über Reinfektionen, d. h. über Fälle, in denen Syphilitiker oder syphilitisch Gewesene eine erneute Syphilisinfektion akquiriert hatten (Diday, Köbner u. v. a.). Aber diese Beobachtungen wurden nicht als recht beweisend angesehen; denn zum Teil zweifelte man an der Echtheit der entstandenen Primäraffekte (was ja in der Zeit, in der wir über die Syphilisätiologie noch nichts wußten, kein Wunder war), zum Teil verlangte man von wirklichen Reinfektionen einen der ersten Syphilis ganz analogen Verlauf, schränkte also, wie dies Finger mit Recht hervorhebt, den Begriff der Reinfektion ganz willkürlich ein.

Die erste Bresche wurde in diese allen Aerzten geläufigen Anschauungen von echter Immunität bei Syphilis zuerst von Neisser & Finger gelegt, die zum ersten Mal darauf hinwiesen, daß ein Widerspruch darin läge, daß die Syphilis eine dauernde Unempfänglichkeit gegen Neuinfektion setzen soll, daß aber die Krankheit selbst Rezidive hervorrufen könne, die Jahre und Jahrzehnte auseinanderliegen, daß also mit einem Worte gegen das eigene Virus keine Immunität entstünde.

In der Tat sprachen ja die klinischen Erfahrung und Versuche am Menschen dafür, daß mit dem Auftreten des Primäraffekts die Haut des betreffenden Menschen unempfänglich gegen Neuinfektion wird, während das im Organismus kreisende Virus auf derselben Haut von innen her Erscheinungen setzen kann. Zur Erklärung dieser merkwürdigen Erscheinung wurden zwei Hypothesen aufgestellt: Die einen behaupteten, bei Syphilis kommt es nur zu einer Immunität der obersten Hautschichten (lokale Immunität), während die tieferen Schichten des Integuments und die inneren Organe noch nicht immun werden. Diese Immunität breitet sich erst allmählich aus und

wird erst in gewissen Krankheitsperioden (Latenzzeiten) eine vollständige, um später allmählich wieder zu verschwinden. Die anderen hielten eine Unempfänglichkeit der Haut gegen fremdes Syphilisvirus für wahrscheinlicher, während die Empfänglichkeit für das eigene Virus erhalten bleibt.

A. Sind im Verlaufe der Syphilis Immunitätserscheinungen zu beobachten?

1. Möglichkeit der Superinfektion.

Unter Superinfektion verstehen wir das Haften neuer Syphiliserreger auf einem noch syphilitischen, d. h. noch unter dem Einflusse von Virus oder dessen Stoffwechselprodukten stehenden Organismus. Das Gelingen einer Superinfektion schließen wir, da uns andere Methoden nicht zu Gebote stehen, aus dem Entstehen eines Impfeffektes am Orte der Inokulation.

Was das **Primärstadium** anbelangt, so war die klinische Beobachtung der experimentellen Bearbeitung vorausgeeilt. Wir wissen schon seit Köbner, Lang, Neisser, Lasch usw. und durch neuere Untersuchungen von Queyrat, Gaucher u. a., daß Träger eines Primäraffekts neue Primäraffekte, sei es durch neue Infektion, sei es durch Inokulation erwerben können, daß also wenigstens zuweilen eine Immunität der Haut zur Zeit des schon bestehenden Primäraffekts fehlt. Erst die neueren experimentellen Untersuchungen, insbesondere die von Neisser & Finger haben aber Klarheit gebracht.

Queyrat hat 19 Superinfektionen (Autoinokulationen) am Menschen vorgenommen, die bei 11 Tage alten Primäraffekten noch positive, bei älteren jedoch stets negative Resultate ergaben.

Taylor konnte noch 14 Tage nach Auftreten des ersten Schankers neue erzielen.

Nach Lambkin hält die Superinfektionsmöglichkeit nur 10 Tage, nach Hutchinson jr. 3—4, zuweilen sogar 8 Wochen nach der ersten Sklerose an. (Siehe auch die älteren Versuche von Bidenkap, Boeck, Pusche, Gaucher, Sabaréanu, ferner Nobl.)

Auch Finger & Landsteiner sahen bei Impfungen Syphilitischer mit schon bestehendem Primäraffekt das Auftreten von braunroten Impfpapeln nach 10—12-tägiger Inkubation, und zwar war der Impfeffekt um so stärker, je kürzer der primäre Infektionstermin zurücklag.

Levaditi, Laroche & Yamanouchi studierten das Verhältnis der eintretenden „Hautimmunität“ im Primärstadium zu dem erstmaligen Auftreten der positiven Syphilisreaktion im Blutserum. Sie fanden, daß der Schanker auf den Träger so lange inokulabel bleibt, als die Reaktion negativ ist (s. auch Gaucher, Fouquet & Joltrain). Da, wie Bruck im Affenversuch gezeigt hat, positive Reaktion erst nach eingetretener Generalisation des Virus auftritt, so sprechen diese Resultate dafür, daß Superinfektionen nur so lange angehen, als die Syphilis noch nicht konstitutionell geworden ist.

Genauer ließen sich diese Verhältnisse an Affen studieren. Finger & Landsteiner machten 5 Versuche, am 9.—14. Tage

nach der ersten Inokulation. Bei allen Tieren traten Primäraffekte auch an der zweiten Inokulationsstelle, und zwar mit verkürzter Inkubation auf. In 9 weiteren Versuchen, die erst einige Tage nach dem ersten Auftreten des ersten Primäraffektes vorgenommen wurden (12—19 Tage nach der ersten Inokulation), erhielten sie 6 positive Resultate, auch zum Teil mit verkürzten Inkubationszeiten. In späteren Krankheitszeiten wurden (bis auf einen Fall 10 Monate nach der ersten Inkubation) Reinokulationen nicht mehr erzielt.

Auch Kraus & Volk haben eingehende Versuche über das zeitige Entstehen der Immunität nach der Infektion durch sukzessive Impfungen am Macacus rhesus angestellt.

„Superinfektionen 5—6—13—12—21 Tage nach der ersten Infektion ausgeführt, ergaben ein positives Resultat. Auch Superinfektionen, die nur wenige Tage vor Ausbruch des erstgesetzten Infektes gemacht wurden, hafteten und entwickelten sich zu typischen oder charakteristischen Impfeffekten.

Das Inkubationsstadium war manchmal verschieden von dem des ersten Primäraffektes, insofern als dieser in einzelnen Fällen nach 28—23—21 Tagen aufgetreten war, der zweitgesetzte dagegen in 12—14—17 Tagen. In anderen Versuchen konnte keine Verkürzung beobachtet werden, indem die Primäraffekte nach 14—16—30 Tagen, die zweitgesetzten Infekte nach 15—18—26 Tagen entstanden.

Reinfektionen bei schon kürzere oder längere Zeit bestehenden Primäraffekten gaben z. T. ein positives Resultat. 2—4 und 6 Tage nach Manifestation des Primäraffektes gesetzte Infektion führte nach 13—27 und 35 Tagen zu Impfeffekten, die allerdings nicht immer das typische Bild darboten. In einem vierten Falle traten nach 11 Tagen als Effekt der Reinfektion 2—3 isolierte, stecknadelkopfgroße Knötchen auf, die sich nicht weiter entwickelten.

Weitere Versuche, in welchen nach 2—4—5—7—10—19 Tagen und noch später Reinfektionen ausgeführt wurden, fielen insgesamt negativ aus. Das von Finger & Landsteiner beschriebene Phänomen der mitunter starken Verkürzung des Inkubationsstadiums konnten wir bisher nicht beobachten. Auch die durch Reinfektion gesetzten Impfeffekte nehmen oft nicht die typische Form an. Einen bestimmten Zeitpunkt des Auftretens der Immunität der Haut nach dem Manifestwerden des Primäraffektes festzustellen, dürfte wahrscheinlich nur in einer sehr großen Versuchsreihe möglich sein und voraussichtlich werden da individuelle Schwankungen eine Rolle spielen.“

Neisser konnte bei 9 Affen, die in der ersten Inkubationsperiode (d. h. vor Auftreten des Primäraffektes) reinokuliert wurden, typische Sklerosen erzeugen; ebenso bei 2 Tieren, die am Tage des Auftretens des ersten Primäraffekts superinfiziert wurden. Eine nach Erscheinen des Primäraffekts ausgeführte Superinfektion zeitigte jedoch in der Regel keinen Impfeffekt. Da beim Affen der Primäreffekt meist erst nach erfolgter Allgemeindurchseuchung des Organismus auftritt (Neisser), so zeigen auch diese Tierversuche, daß die Möglichkeit der Superinfektion erst mit dem Eintritt der konstitutionellen Syphilis geringer wird.

Fassen wir zusammen, so ergibt sich, daß im ersten Inkubationsstadium der Syphilis (Infektionstermin bis Auftreten des Primäraffekts) in der Regel noch volle Empfänglichkeit der Hauf für Superinfektionen vorhanden ist, die beim Menschen häufig noch bis in das zweite Inkubationsstadium (Primäraffekt bis Auftreten des Sekundärexanthems) hineinreicht. Erst allmählich, und zwar höchst wahrscheinlich im Anschluß an die Allgemeindurchseuchung erlischt jene Empfänglichkeit, so daß nun Superinfektionen nur

noch abortive resp. negative Impfeffekte setzen. Der Zeitpunkt, wann diese Unempfänglichkeit einsetzt, ist größten Schwankungen unterworfen, offenbar weil auch die Generalisation sehr verschieden schnell erfolgt. Schließt man aus den Ergebnissen der Serodiagnose, so dürfte, da die positive Reaktion (als der Ausdruck der Allgemeindurchseuchung) durchschnittlich in der 6. Woche post infectionem auftritt, beim Menschen auch in dieser Zeit am häufigsten der Beginn der Unempfänglichkeit zu erwarten sein.

Für die **Sekundärperiode** lehrt die klinische Erfahrung, daß die Haut für Superinfektion völlig unempfänglich ist, so daß, wie erwähnt, im Anschluß an die Versuche von Ricord, Wallace, Diday usw. das Dogma von der absoluten Immunität sekundärer Syphilitiker geschaffen wurde.

Finger & Landsteiner fanden jedoch, daß bei geeigneter Technik auch bei Sekundärsyphilitikern Superinfektionen haften und nach etwa 10-tägigen Inkubationen Impfeffekte setzen. Ehrmann berichtete 1906 über 45 Autoinokulationen, mit positivem Resultat auf Träger von ulcerokrustösen Papeln. In allen diesen Fällen entstanden schuppende oder krustöse Papeln, während Kontrollimpfungen mit sterilem Wasser kein Resultat ergaben. Fünf dieser Impfpapeln zeigten den typischen histologischen Bau einer echten sekundären Papel. Spirochäten wurden 2mal im Gewebe nachgewiesen. Die Inkubation dieser Impfpapeln dauerte 8—10 Tage. Die Impfung geschah in einem vorher mit einer Impfnadel angelegten Stichkanal, der horizontal zur Hautoberfläche geführt wurde und die Spitze der Papillen traf.

Auf dem Budapester Kongreß berichtete Ehrmann über weitere Versuche: Ueber 2 Fälle, die in der gleichen, oben beschriebenen Weise superinokuliert worden waren und über 6 Fälle, die mit breiten Kondylomen autoinokuliert worden waren.

In dieser dritten Serie wurde die Uebertragung entweder auf den Oberschenkel oder auf den Rücken des Patienten in der Weise ausgeführt, daß mit sterilem Messer nach vorheriger lokaler Desinfektion der Impfstelle die Epidermis abgeschabt wurde, bis eine multiple punktförmige Blutung aus dem Papillarkörper eintrat. Diese wurde durch sterile Kompressen gestillt und nun wurde 3—5 Tage hintereinander auf dieser Stelle das Papelgeschabe eingerieben. Die Impfstelle wurde dauernd durch ein Uhrschälchen bedeckt. Zur Kontrolle wurden in jedem Falle auf korrespondierende Stellen mit demselben Material, das aber auf 60° erhitzt war, Einreibungen gemacht. 7mal unter 8 Fällen erzielte Ehrmann auf diese Weise ein positives Resultat in Form von schuppenden, leicht erhöhten Infiltrationen. Einmal sogar in Form einer kondylomartigen nässenden Wucherung. Die histologische Untersuchung ergab am 3. Tage noch typische Spirochäten in Gewebsspalten mit geringen entzündlichen Reaktionserscheinungen. Am 8. Tage dagegen waren erhaltene Spirochäten nur in sehr vereinzelten Exemplaren zu finden, dagegen in allen Schnitten typische Phagocytose.

Haben diese Befunde das Dogma von der absoluten Immunität selbst bei sekundärer Syphilis erschüttert, so muß doch hervorgehoben werden, daß auch jetzt noch die meisten Forscher, z. B. Neisser, der Möglichkeit einer Superinfektion im Sekundärstadium skeptisch gegenüberstehen oder sie wenigstens durch die genannten Versuche noch nicht als erwiesen betrachten. So hebt Neisser hervor, daß die erzeugten „Superinfektionseffekte“ bei Sekundärsyphilitikern möglicherweise auch als Ausdruck von Cuti-

reaktionen (s. später) oder als Provokationen von im Körper bereits vorhandenem Virus, bzw. als Anlockung dieses Virus durch den an der Impfstelle gesetzten Reiz aufgefaßt werden können!

Dagegen wird für die **Tertiärperiode** die Möglichkeit einer Superinfektion von den meisten Seiten zugegeben, wenn auch das tatsächliche Vorkommen immerhin zu den Seltenheiten gehört. So haben Schnepf, Gaucher, Hallopeau, Gastou-Detot und neuerdings u. a. Neisser klinische Beobachtungen beschrieben, die mit großer Sicherheit für positive Superinfektionen bei tertiärer Syphilis sprechen.

Finger & Landsteiner prüften diese Frage wieder experimentell und fanden, daß bei Tertiärsyphilitikern, häufig am Orte der Infektion zunächst „ein Erythem und in dessen Zentrum dann ein braunrotes Infiltrat entsteht, das in seinem weiteren Verlaufe auffällige Uebereinstimmung mit den an den betreffenden Patienten bestehenden tertiären Hautsyphiliden zeigt."

Ehrmann erzielte unter 4 Impfungen einmal ein positives Resultat, d. h. typische, zentral zerfallene Infiltrate nach einer kurzen Periode entzündlicher Hauthyperämie.

Salmon dagegen gelangte nur zu negativen Befunden. —

Wenn man die Möglichkeit der Superinfektion bei konstitutioneller Syphilis zugibt (und zum mindesten für die Tertiärperiode wird man dies tun müssen), so ist über die Häufigkeit und Leichtigkeit einer Superinfektion bisher nicht viel bekannt. Es wäre ja möglich, worauf Neisser hinweist, daß Superinfektionen auch angehen, ohne daß Impfeffekte entstehen, daß also neues Virus auf der Haut haftet, sich vermehrt und generalisiert, ohne solche Erscheinungen zu machen, nach denen man das Gelingen und Mißlingen einer Neuinfektion zu bewerten pflegt. In dieser Beziehung angestellte Tierversuche (Neisser, Buschke & Fischer) haben eindeutige Resultate noch nicht ergeben.

2. Möglichkeit der Reinfektion.

Unter Reinfektion verstehen wir die syphilitische Neuinfektion eines Individuums, dessen erste Syphilis ausgeheilt ist.

Wenn wir schon in der Tertiärperiode das gehäufte Auftreten von Superinfektionen festgestellt haben, so besteht darüber, daß echte Reinfektionen vorkommen, kein Zweifel mehr. Die Beobachtungen sind immerhin so zahlreich und zum Teil so exakt durchgeführt (s. die Zusammenstellung von John), daß wir mit Sicherheit annehmen können: eine nach Ablauf bzw. Heilung der Syphilis eintretende oder gar bestehen bleibende Immunität gibt es nicht. Zwar kann offenbar zuweilen die erste Syphilis die Neuinfektion insofern noch beeinflussen, als der zweite Primäraffekt abortiv verläuft, Drüsenschwellungen und Exantheme spärlicher sind, aber bei dem an sich schon ungemein wechselnden Krankheitsbilde der Lues beweisen solche Beobachtungen nicht viel, um so weniger, als eine ganze Reihe von Fällen bekannt sind, in denen die zweite Infektion schwerer verlief als die erste.

Eine Reinfektion wird also, sobald die erste Syphilis erloschen ist, wieder möglich. Wenn trotzdem echte Reinfektionen immerhin

spärlich zu sehen sind, so liegt dies, wie Neisser mit Recht betont, daran, daß

1) die Zahl der ungeheilt bleibenden Syphilitiker, wie wir jetzt aus den serodiagnostischen Untersuchungen gelernt haben, bei weitem größer ist, als wir bisher angenommen haben und

2) daß äußere Momente mitspielen, welche dazu führen, daß Menschen in späteren Lebensjahren überhaupt weniger Infektionen ausgesetzt sind, als in jüngeren (Ehe, Vorsicht, Impotenz).

Im Affenexperiment ist das Fehlen jeglicher Immunität bei Syphilis von Neisser direkt bewiesen worden.

In einer Reihe von Versuchen ergab sich, daß

1) Tiere, die nicht reinfizierbar waren, noch verimpfbares Virus in ihren Organen beherbergten, also noch krank waren,

2) Tiere, die durch entsprechende Heilmethoden geheilt worden waren, sofort auch wieder reinokulabel wurden. —

Die „Immunitätsvorgänge" bei Syphilis spielen sich also folgendermaßen ab: Bevor eine Allgemeindurchseuchung des Organismus stattgefunden hat (erste Inkubation, zuweilen auch Primärstadium), besteht noch volle Empfänglichkeit gegen Superinfektion; allmählich beginnt dann eine Unempfindlichkeit der Haut gegen Zufuhr von neuem Virus, die sich darin äußert, daß natürliche Infektionen, wenn überhaupt, nur selten angehen, künstliche Reinokulationen keine oder nur abortive Symptome hervorrufen (und zwar entsteht im Sekundärstadium ein sekundärluetischer [Papel], im Tertiärstadium ein tertiärluetischer [Gumma] Impfeffekt). Je älter die Syphilis wird, um so mehr verschwindet wieder diese Unempfindlichkeit. Sie kann im Tertiärstadium schon wieder so vollständig erloschen sein, daß völlige Empfänglichkeit auch gegen natürliche Infektion eintritt, oder die Unempfindlichkeit beeinflußt im klinischen Bilde noch bis zu einem gewissen Grade den Effekt der Superinfektion. Ist die Krankheit endlich geheilt, so besteht wieder völlige Empfänglichkeit gegen Reinfektion.

Sind wir nun berechtigt, diese Vorgänge überhaupt als „Immunität" zu bezeichnen? Wir verstehen darunter, wie wir wiederholen, eine Unempfänglichkeit eines krank gewesenen, aber wieder gesunden Organismus gegen Neuinfektion. Bei Syphilis hingegen besteht die sogenannte Immunität, wenn überhaupt, nur so lange, als der Organismus noch Virus beherbergt, d. h. noch krank ist; es besteht hier nur eine, im Verlaufe der Erkrankung auftretende Unempfindlichkeit, die aber noch nicht einmal immer eine absolute ist.

Neisser weist darauf hin, daß man nach Ehrlich einen solchen Zustand von Immunität bei anscheinend voller Gesundheit und Parasitenpersistenz als „Halbimmunität" bezeichnet. „Jedoch bleiben in den meisten dieser Fälle die Parasiten dauernd harmlos, während sie bei der Syphilis trotz jahrzehntelanger Latenz vollkommen ihre Virulenz, sowohl dem Träger wie dem fremden Individuum gegenüber bewahren."

Es ist das Verdienst insbesondere von NEISSER, FINGER und JADASSOHN schon lange die Verschiedenheit des Begriffes der wirklichen Immunität von diesen Verhältnissen bei Syphilis betont zu haben. Nach NEISSER laufen bei Syphilis zwei (vielleicht verwandte Prozesse) nebeneinander, die uns allerdings ihrem Wesen nach völlig unklar sind: einerseits ein Verlust der Reaktionsfähigkeit des Körpers gegen Neuinfektionen, eine „Anergie“ (SIEBERT) (in Anlehnung an die „Allergie“ von PIRQUET) und andererseits eine „Gewebsumstimmung“.

Unter Anergie verstehen wir also die im Verlauf der Syphilis zu beobachtende Reaktionslosigkeit auf die Einführung von neuem Virus. Wir haben gesehen, daß diese Anergie zwar keine absolute, doch, wenn wir von den künstlichen Inokulationen absehen, eine sehr ausgesprochene ist. Jedenfalls ist diese Anergie aber nicht ohne weiteres mit „Immunität“ zu identifizieren; denn bei der Immunität müßte man verlangen, daß neu hinzugeführtes Virus vom immunen Organismus abgetötet und somit unschädlich gemacht wird. Die Anergie präjudiziert nichts in dieser Beziehung, denn sie sagt nur, daß der Organismus auf die Neuzufuhr von Erregern seine Reaktionsfähigkeit verloren hat, nicht aber, daß eine Superinfektion infolge von Abwehrmaßregeln des Organismus unmöglich ist. Wie der Mechanismus der Anergie zustande kommt, wissen wir nicht. Daß es sich bei dieser Erscheinung um gewissermaßen abortive Immunitätsvorgänge histogener oder humoraler Natur handeln kann, ist möglich, wenn sich auch Beweise hierfür vorläufig noch nicht erbringen lassen.

Die Gewebsumstimmung äußert sich in der Erscheinung, daß der Erreger der Syphilis in den verschiedenen Perioden der Krankheit verschiedene Krankheitsprodukte hervorbringt: Im Primärstadium die „Sklerose“, im Sekundärstadium die „Papel“, im Tertiärstadium das „Gumma“. Früher nahm man an, daß diese Verschiedenheit durch Aenderung in der Virulenz der Erreger zustande kommt. Durch die experimentelle Syphilisforschung hat sich jedoch gezeigt, daß das Gumma sich zwar durch die geringere Zahl der darin enthaltenen Spirochäten von den übrigen Produkten unterscheidet, daß aber Anhaltspunkte für eine veränderte Virulenz der Spirochäten bei tertiärer Lues nicht zu gewinnen sind. Gleichgültig, ob man einen Primäraffekt oder ein Gumma auf Affen verimpft: geht die Impfung mit Tertiärmaterial überhaupt an, so resultiert daraus ein Impfstamm, der sich in seiner Virulenz von einem Primäraffektstamm in nichts unterscheidet. Es muß also während der Syphilis sich nicht der Erreger, sondern der Organismus verändern. Daß dem so ist, beweist auch die Tatsache, daß der Körper auf Superinfektionen im Sinne der Umstimmung reagieren kann, d. h. im Sekundärstadium setzt eine Neuinfektion nicht einen Primäraffekt, sondern eine Papel, im Tertiärstadium ein Gumma.

Die Gewebsumstimmung äußert sich ferner in der merkwürdigen Erscheinung, daß der Organismus in einer späteren Krankheitsperiode auf eine spärliche Spirochätenzahl stärker reagiert als auf reichliche Spirochäten in der Frühperiode. Im Frühstadium erzeugen massenhaft Spirochäten relativ bescheidene, im Spätstadium dagegen sehr spärliche eine gesteigerte Gewebsreaktion.

JADASSOHN hat schon seit Jahren auf die Wichtigkeit dieses Momentes für die Eigenart der erzeugten pathologischen Produkte hingewiesen und dabei die

sehr merkwürdige Aehnlichkeit der Syphilis mit verschiedenen Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Lepra, Rotz, Trichophytie) betont. Auf der einen Seite bei sekundärer Lues, akuter Miliartuberkulose, manchen leprösen Erythemen, vesikulärer Trichophytie anfängliche Anwesenheit sehr zahlreicher Mikroben mit relativ starken Reaktionserscheinungen und akutem entzündlichen Verlauf ohne spezifischen Zerfall, und auf der anderen Seite bei tertiär gummöser Lues, bei tuberkuloiden Lepraprozessen, bei Lupus, spärliche Erreger mit chronischeren Formen der Granulationsneubildung und mit Neigung und Ausgang zum Zerfall, der sich in spezifischer Art (Verkäsung, Gummibildung etc.) äußert. Man könnte sich ganz gut vorstellen, daß durch die Anwesenheit vieler Spirochäten so entzündliche Reaktions- und Abwehrerscheinungen des Körpers ausgelöst werden, daß die Spirochäten gar nicht dazu kommen, ihre spezifischen deletären Einwirkungen zu entfalten. Treten sie aber sehr spärlich auf, so entsteht langsam aber stetig und ungestört eine Granulationsgeschwulst, die dann unter dem spezifischen Einfluß der Spirochäten, resp. deren Giften zwar auch langsam, aber stetig einer ganz eigenartigen Degeneration anheimfällt (A. Neisser).

Worauf endlich es beruht, daß die Quantität der Spirochäten in den Spätstadien der Erkrankung geringer wird (von welcher Regel übrigens auch nicht allzu seltene Ausnahmen vorkommen), ist völlig unklar. Man kann annehmen, daß entweder die Vermehrungsfähigkeit der Spirochäten nachläßt, oder daß der Nährboden allmählich ungeeigneter wird. Der Mechanismus dieser Nährbodenverschlechterung ist jedoch ebenso dunkel wie der der Anergie, vielleicht sind beide Vorgänge durch ein und dieselben abortiven Immunitätsreaktionen bedingt.

Versuche, die Gewebsumstimmung bei Syphilis durch Cutireaktionen diagnostisch zu verwerten, haben zu eindeutigen Resultaten nicht geführt.

Meirowsky erzielte Cuti- und Conjunctivalreaktionen mit syphilitischem Leberextrakt. Eine Spezifizität kam diesen Reaktionen aber nicht zu, obwohl die positiven Ausschläge bei Syphilitikern häufiger waren als bei Nichtsyphilitikern.

Tedeschi stellte wässerige Extrakte von Primäraffekten her und erzielte bei Syphilitischen ohne Behandlung eine deutliche Hautreaktion, die bei Gesunden und Luetikern nach der Behandlung ausblieb.

Nicolas, Favre & Gauthier stellten einen konzentrierten Glyzerinextrakt einer spirochätenreichen Leber von hereditärer Syphilis her und machten damit sowohl Intradermo- wie Cutireaktionen. Die Cutireaktion bei 12 Patienten ergab 2 fragliche und 10 negative, die Intradermoreaktion dagegen 7 positive (Röte und sehr deutliche Infiltration), 4 fragliche und 1 negatives Resultat, bei 3 Gesunden erzielten sie negative Resultate.

Jadassohn inokulierte mit einem Extrakt von fötaler Lebersyphilis kutan. Eine deutliche Reaktion trat nur bei einem Patienten mit einer malignen Syphilis auf.

Vollkommen negative Resultate erzielten Bruck, Nobl, Ciuffo, Bertin & Bruyant. Entweder es traten mit den verschiedenen Extrakten nach kutaner, intradermaler und conjunctivaler Inokulation weder bei Syphilitikern noch bei Gesunden Erscheinungen auf, oder es waren „positive Reaktionen“ zu erkennen, die aber nicht nur bei Syphilitikern, sondern auch beim Gesunden zu beobachten waren.

Anmerkung bei der Korrektur:

Bessere Resultate wurden in letzter Zeit durch intrakutane Impfungen mit Extrakten aus Spirochätenreinkulturen (Luetin) erzielt (Noguchi, Nobl & Fluss, Kämmerer). Es scheinen Tertiärluetiker und Spätlatente besonders häufig zu reagieren. Die Versuche sind aber noch zu spärlich und die Technik (besonders auch die der Ablesung des Resultates) noch zu wenig ausgearbeitet, als daß hier näher darauf eingegangen werden könnte (s. Originalarbeiten).

Zur leichteren Orientierung über die recht komplizierten „Immunitätsverhältnisse“ bei Syphilis diene noch folgende übersichtliche Zusammenfassung Neissers:

I.

Von einer echten Immunität bei Syphilis im engeren Sinne des Wortes ist nichts bekannt. Ist die Syphilis geheilt, so kommt es zu echten Reinfektionen.

II.

Es gibt nur eine Anergie, d. h. ein Refraktärsein gegen neue Impfungen, so lange der Körper noch Gift beherbergt.

III.

Aber auch diese Anergie ist keine absolute, sondern eine relative. Denn auch während des Nochbestehens der Krankheit sind Superinfektionen möglich, jedenfalls in den späteren tertiären Stadien.

IV.

Im Falle der Superinokulation sind theoretisch folgende Möglichkeiten in Betracht zu ziehen.

a) Es entsteht ein lokaler mehr oder weniger abortiv verlaufender Inokulationsaffekt,
   1) mit Spirochätenansiedelung,
      α) mit nachfolgender allgemeiner neuer Spirochätengeneralisation,
      β) ohne allgemeine Infektion.

Die lokalen Prozesse entsprechen in ihrem Charakter der Umstimmung, d. h. der spezifischen, gerade vorhandenen Reaktionsfähigkeit der Gewebe:

In der ersten Periode der ersten Inkubation und bisweilen auch noch während der primären Periode entstehen primäre (Indurations-) Prozesse,

in der sekundären Periode eventuell sekundäre Prozesse (?), in der tertiären Periode tertiäre Prozesse.

Schließlich, wenn in der tertiären Periode die Umstimmung wieder der normalen Reaktionsfähigkeit Platz macht und die Anergie immer schwächer wird, entstehen wieder primäre Erscheinungen mit oder ohne nachfolgende Allgemeininfektion des Körpers.

   2) Ohne Spirochäten, eine Art Cutireaktion durch die spezifischen Toxine.

b) Es entsteht kein lokaler Inokulationseffekt, wohl aber eine allgemeine Invasion der neuen Spirochäten, welche
   α) sich auf keine Weise klinisch bemerkbar macht,
   β) neue Allgemeinerscheinungen irgendwelcher Art herbeiführt.

B. Immunität bei Kaninchensyphilis.

Eine gesonderte Besprechung verlangen die Verhältnisse bei der Kaninchensyphilis, die zurzeit jedoch noch so im Mittelpunkt der Diskussion stehen, daß die bisher sicheren Ergebnisse nur angedeutet werden können.

Bei Kaninchen kommt es bei Impfungen in die Haut, in den Hoden oder in die Blutbahn sicher in vielen Fällen, wenn auch nicht in allen, zu einer Allgemeindurchseuchung des Organismus (Neisser, Uhlenhuth-Mulzer, Tomasczewski, Pürckhauer

u. a.). Bei cornealer Impfung dagegen tritt nur in Ausnahmefällen (Grouven, Pürckhauer) eine Generalisation des Virus ein. Je nach der fehlenden oder stattfindenden Durchseuchung scheint sich nun auch die Immunität verschieden zu verhalten.

So fanden Ossola und Truffi bei Reinokulationen kutan geimpfter Kaninchen eine „absolute Immunität". Später allerdings gibt Truffi an, daß zuweilen auch positive Reinokulationen (selbst 2 Monate nach der ersten Infektion) beobachtet werden können, die allerdings mit einer abortiven Initialsklerose verlaufen. Man könne also nur von einer „relativen Immunität" sprechen.

Uhlenhuth & Mulzer dagegen fanden keine Anhaltspunkte für echte Immunität beim Kaninchen, da nach Hodenimpfungen positive Reinokulationen sowohl erkrankter als geheilter Tiere hafteten.

Ebenso konstatierte Tomasczewski nur bei einer Reihe von Kaninchen mit skrotalen Primäraffekten 7—9 Wochen post infectionem eine „sogenannte Hautimmunität".

Es liegen offenbar die Immunitätsverhältnisse beim Kaninchen ebenso wie beim Menschen und Affen. Bleibt das Virus lokal, d. h. kommt es nicht zur Generalisation, so bleibt völlige Empfänglichkeit vorhanden, tritt Allgemeindurchseuchung ein, so vermindert sich die Reaktionsfähigkeit der Haut gegen Neuinfektionen oder sie geht ganz verloren. Dieser „Immunitäts"zustand dauert aber nur so lange an, wie das betreffende Tier noch krank ist, ist also nicht als echte Immunität, sondern als Anergie zu bezeichnen. Wie wichtig für das Zustandekommen der Anergie eine Allgemeindurchseuchung des Organismus ist, geht in klarer Weise aus den Beobachtungen an corneal geimpften Kaninchen hervor. Wahrscheinlich infolge der Gefäßlosigkeit verhält sich die Hornhaut gleichsam wie ein Organismus für sich, d. h. es bleibt das Virus auf der Cornea (abgesehen von den extrem seltenen Ausnahmen, s. oben) stets lokalisiert. Dementsprechend setzt eine syphilitische Hornhautaffektion auch niemals irgendwelche „Immunität". Kaninchen mit syphilitischer Keratitis sind für skrotale Nachimpfungen auch Monate post infectionem ebenso empfänglich wie gesunde Tiere (Tomasczewski). Bei Hornhautsyphilis des einen Auges bleibt das andere stets reinokulabel (Pürckhauer). Die Sonderstellung der Cornea geht auch daraus hervor, daß sie trotz eintretender Anergie des übrigen Organismus (bei skrotal geimpften Kaninchen) empfänglich bleibt.

C. Vererbung der Immunität.

Wenn, wie wir gesehen haben, die erworbene Syphilis weder in ihrem Verlauf noch nach ihrer Heilung echte Immunität erzeugt, so ist natürlich eine Vererbung von Immunität undenkbar.

Trotzdem hat wenigstens in früheren Zeiten die sogenannte Immunitätsvererbung bei Syphilis eine große Rolle gespielt und sogar zur Aufstellung von Vererbungsgesetzen geführt.

Das Colles-Beaumèssche Gesetz lehrt, daß Frauen, die vom Vater her syphilitische Kinder geboren haben, anscheinend gesund bleiben können und immun gegen Syphilis geworden sind. Allerdings gibt es auch, wenn auch spärliche, sichere Beobachtungen, in denen die sogenannte Immunität bei Müttern hereditär-luetischer Kinder ausblieb, d. h. Fälle, in denen solche Mütter von ihren luetischen Kindern frisch infiziert wurden (Ausnahmen des Collesschen Gesetzes). In der Regel aber beobachtet man tatsächlich, daß anscheinend gesunde Frauen ihre luetischen Kinder stillen können, ohne infiziert zu werden. Auch ist durch Caspari, Neumann & Finger direkt gezeigt worden, daß durch künstliche Impfung mit Syphilisprodukten bei solchen Müttern keine Infektion zu erzielen ist.

Die „Immunität" der Mütter hereditär luetischer Kinder ist nun gedeutet worden:

1. Als echte Immunität, hervorgerufen durch:

a) passive Immunisierung, infolge von Uebergang der Antikörper vom kranken Kind auf die gesunde Mutter,

b) aktive Immunisierung. Das bei jedem Coitus in die gesunde Mutter gelangende virusführende Sperma des kranken Mannes soll aktiv immunisieren (Finger: Analogie mit intraperitonealer Lyssaimmunisierung).

2. Als scheinbare Immunität, bedingt durch latente Krankheit.

Für diese letzte Auffassung sind insbesondere Fournier und Matzenauer eingetreten. Sie führen gegen eine echte Immunität folgende Gründe an (Matzenauer):

a) Bei keiner anderen Infektionskrankheit ist eine spermatische Vererbung zu erweisen, sondern es findet stets nur eine materne Vererbung statt.

b) eine Vererbung dauernder Immunität gibt es nicht (Ehrlich). Diese kann höchstens eine passive und daher rasch verschwindende sein.

Die Richtigkeit der Ansicht von Fournier und Matzenauer ist nun in den letzten Jahren durch die mit Hilfe der Wassermann-Neisser-Bruckschen Syphilisreaktion angestellten Untersuchungen erwiesen worden. Es geht aus den Versuchen von Bauer, Engelmann, Ritschel, Bering usw. hervor, daß alle kurz nach der Geburt hereditär luetischer Kinder untersuchten Mütter positive Reaktion zeigen. Ferner haben die Untersuchungen von Knöpflmacher & Lehndorff bewiesen, daß diejenigen Frauen, die innerhalb der letzten 4 Jahre luetische Kinder geboren haben, in demselben Prozentverhältnis reagieren, wie latente Luetiker. Nach unserer Auffassung von der Bedeutung der positiven Reaktion (nämlich der, daß positive Reaktion noch bestehende Krankheit beweist) gelangen wir zu dem Schluß: Mütter hereditär-luetischer Kinder sind nicht gesund **und** immun, sondern sie sind in der Regel latent syphilitisch und **infolgedessen scheinbar** immun. —

Das Profetasche Gesetz sagt, daß gesunde Kinder luetischer Eltern wenigstens bis zur Pubertät immun gegen Syphilis seien. Außer den zahlreichen klinischen Gründen, die besonders von Neisser und Matzenauer hervorgehoben worden sind, spricht der Ausfall der Serumreaktionen gegen die Gültigkeit dieses Gesetzes, der zeigt,

daß gerade in den Fällen, die man als beweisend für die echte Immunität anscheinend gesunder Kinder angesehen hat, Lues und daher scheinbare Immunität vorliegt.

Näheres über die Bedeutung der Serumuntersuchungen für die Vererbungsgesetze sowie über die Unwahrscheinlichkeit der Annahme, daß die komplementbindenden Substanzen von der Mutter auf das Kind placentar übertragen werden können, s. meine Monographie: Serodiagnose der Syphilis (Berlin 1909, Jul. Springer), sowie Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis (herausgegeben von A. Neisser, 1910, Jul. Springer, S. 431 ff.).

Die sogenannte Immunität anscheinend gesunder Mütter herditär-luetischer Kinder und anscheinend gegesunder Kinder luetischer Eltern ist also weiter nichts als die bei bestehender, wenn auch latenter Syphilis zu beobachtende Anergie.

Es wäre nun allerdings denkbar, daß diese Anergie zuweilen einmal wirklich von einer luetischen Mutter auf ein tatsächlich gesundes Kind übertragen wird. Da wir von dem Mechanismus der Anergie (ob humoral oder cellulär) nichts wissen, so kann man diese Möglichkeit nicht leugnen. Beweise sind hierfür jedoch noch nicht erbracht worden. Auch hat diese Annahme wenig Wahrscheinlichkeit; denn wir könnten nach den von Ehrlich aufgeklärten Verhältnissen bei der Immunitätsvererbung nur annehmen, daß es sich bei der Uebertragung der Anergie um einen passiven und daher in jedem Falle passageren Vorgang handele, derart, daß Stoffe im Serum einer anergetischen Mutter auf das Kind übergehen. Für die Existenz derartiger Substanzen haben wir aber nicht die geringsten Anhaltspunkte (s. Kap. Immunkörper und Immunisierung). —

Als ein Beweis der Immunität bei Syphilis ist ferner angeführt worden, daß

1) die Syphilis im Laufe der Jahrhunderte an Bösartigkeit verloren habe, weil der einzelne von der durch die Krankheit erworbenen Immunität einen Teil auf die Nachkommenschaft vererbe und somit jede Generation weniger empfänglich werde als die vorhergehende;

2) daß dort, wo diese durch Jahrhunderte dauernde Durchseuchung fehlt, auch die Bösartigkeit der Krankheit wieder auftritt, d. h. daß dort, wo die Syphilis bisher von ihr verschonte Völker befällt, die Malignität der Erkrankung eine besonders ausgesprochene ist.

Demgegenüber hat insbesondere Neisser hervorgehoben, daß die größere Malignität der früheren Syphilis durchaus unbewiesen ist. Denn man warf damals alle möglichen Krankheiten, die mit Syphilis nichts zu tun haben, zusammen und subsumierte auch die schweren ulzerösen tertiären Formen unter den Begriff der „malignen" Syphilis. Aber selbst, wenn man die größere Bösartigkeit der früheren Syphilis zugibt, so kann man ohne Zuhilfenahme jeder Immunitätsvererbung bei Gegenüberstellung der ärztlichen und hygienischen Verhältnisse von damals und jetzt (frühere Unkenntnis der Behandlung, dauernde Kriege, Hungersnot etc.) sich wohl er-

klären, daß die Syphilis heute bei uns einen milderen Verlauf nimmt als damals (Neisser).

Neisser hat ferner darauf hingewiesen, daß die Syphilis, wenn sie syphilisfreie Bevölkerungen befällt, durchaus nicht immer bösartig auftritt. „Wir sehen vielmehr, daß sie ganz regellos, bald auffallend benigne, bald auffallend schwer verläuft und es kann wohl kein Zweifel darüber bestehen, daß es sich dabei um verschiedene angeborene Disposition der einzelnen Rassen gegenüber der Syphilis handelt" (s. auch Kap. „Angeborene Immunität").

D. Immunkörper und Immunisierung.

Das Fehlen der durch den Ablauf der Krankheit gesetzten Immunität machte es von vornherein unwahrscheinlich, daß es durch künstliche Immunisierungen gelingen würde, einen wirksamen Impfschutz zu erzielen. Immerhin sind ja aus der Immunitätslehre Beispiele bekannt, aus denen hervorgeht, daß es zuweilen bei Infektionskrankheiten, die selbst keine oder keine dauernde Immunität hinterlassen, gelingt, durch Vorbehandlung mit den betreffenden Krankheitserregern Schutzstoffe zu erzeugen. Wenn wir die Verhältnisse bei anderen Spirochätenkrankheiten oder Infektionen ins Auge fassen, die durch die den Spirochäten nahestehenden Trypanosomen veranlaßt werden, so ergibt sich, daß bei gewissen Spirochätenerkrankungen (Hühner-, Gänsespirochäten) eine wirkliche erworbene Immunität vorkommt, und daß das Serum von Tieren, welche die Infektion überstanden haben oder künstlich vorbehandelt wurden, einen kurativen oder schützenden Effekt ausübt. Bei Trypanosomenerkrankungen kommt es dagegen mit Wahrscheinlichkeit nicht zu einer echten Immunität, sondern nur zu einer scheinbaren, die so lange anhält, als das betreffende Tier noch Krankheitserreger beherbergt. Das Serum trypanosomenkranker oder vorbehandelter Tiere weist jedoch mit Sicherheit echte Antikörper (trypanozide, agglomerierende, präzipitierende Substanzen) auf, die jedoch nur eine gewisse schützende Kraft zeigen, nach Ausbruch der Krankheit aber wirkungslos sind.

Wie liegen nun die Dinge bei der Syphilis? Nach dem Gesagten ist es klar, daß die Syphilis den Trypanosomerkrankungen viel näher stehen muß als anderen Spirochätenerkrankungen, etwa der Recurrens, der Gänse- oder Hühnerspirillose. Hier wie da der Mangel einer echten erworbenen Immunität. Es fragt sich nur, inwieweit die Syphilis in bezug auf die künstliche Immunisierung mit Trypanosomerkrankungen sich vergleichen läßt.

Lassen sich bei Syphilis im Serum Erkrankter echte Antikörper (lytischer, immobilisiernder, agglutinierender oder präzipitierender Art) nachweisen, oder lassen sich solche Antikörper durch künstliche Vorbehandlung erzielen und üben sie eventuell eine schützende oder kurative Wirkung aus?

Ueber die älteren durchweg erfolglosen Versuche, im Serum von Luetikern der verschiedensten Stadien Schutz- oder Heilstoffe nachzuweisen, oder Seren „syphilisierter" Tiere therapeutisch zu verwenden, s. Neisser, Arch. f. Derm., Festschr. f. Pick, 1898.

1. Bezüglich der Stellung der komplementbindenden Substanzen sei auf die Angaben von Bruck (Serodiagnose) verwiesen. Es geht daraus hervor, daß die Syphilisreaktion nur zum Teil als echtes Immunitätsphänomen anzusehen ist, daß aber die wichtigere Komponente eine unspezifische, auf physikalisch-chemischen Gesetzen beruhende darstellt. Eine etwaige abtötende Wirkung der komplementbindenden Substanzen ist nicht nachweisbar (Levaditi, Bruck).

2. Die Angaben von Fornet-Schereschewski und ihren Mitarbeitern, die im Luesserum Präzipitine nachgewiesen haben wollen, konnten nicht bestätigt werden.

Die früher von Nagelschmidt unternommenen Versuche, durch Präzipitinreaktion Unterschiede zwischen Lues- und Normalseren nachzuweisen, beruhen auf anderen Prinzipien und gehören nicht hierher.

3. Ueber Immobilisierung und Agglutination von Spirochäten durch Luesseren liegen nur einige kurze Angaben vor.

Daß die Spirochaeta pallida sich wie andere Spirochäten und Trypanosomen im hängenden Tropfen leicht zu Haufen zusammenballt, ist eine schon sehr frühzeitig beobachtete Tatsache (Levaditi). Als Beginn dieser Agglomeration sind nach der Ansicht von Herxheimer & Loeser die von ihnen und anderen beschriebenen V-, U- und Y-artigen Formen der Pallida zu betrachten, die sich später wiederum in radiärer Form zusammenlegen (Doutrelepont). Derartige Spirochätenhaufen sind durchaus nicht immer zu konstatieren, aber doch von den verschiedensten Autoren sowohl bei erworbener als bei hereditärer Syphilis und der Affensyphilis beobachtet worden (Hoffmann, Mulzer, Bondi-Simonelli, Levaditi, Brönum-Ellermann, Babes-Panea, Metschnikoff-Roux).

Die Annahme, daß es sich bei dem beschriebenen Phänomen um die Wirkung spezifischer Agglutinine handelt, hat noch wenig Stützen. So fanden Hoffmann & v. Prowazek, daß das Serum von älteren Luetikern eine Bewegungshemmung der Spirochäten ausübt, eine Beobachtung, die Zabolotny bestätigt hat. Dagegen konnten Mucha & Landsteiner keine Immobilisation und Agglutination der Spirochäten durch Luesseren beobachten. Ebenfalls negative Resultate erzielten Uhlenhuth & Mulzer, die Kaninchen, Ziegen und Affen mit reichlichem Spirochätenmaterial intravenös vorbehandelten, aber nie Agglutininbildung erzeugen konnten.

Eine ausreichende Nachprüfung konnten diese Angaben, infolge der Schwierigkeit, reichliches Spirochätenmaterial als Testobjekt zu erhalten, bisher nicht erfahren. Versuche über eine etwaige agglutinierende oder lytische Wirkung von Luesseren auf Spirochaeta duttoni, die ja in großer Menge leicht zu erhalten ist, hat Hidaka angestellt, von der Voraussetzung ausgehend, daß hier vielleicht eine Gruppenreaktion zu beobachten ist. Es fanden sich jedoch keinerlei durchgreifende Unterschiede zwischen normalen oder Luesseren. Aehnliche Untersuchungen haben Uhlenhuth & Mulzer gemacht, die keine agglutinierende Wirkung von Hühnerspirilloseserum auf Spirochaeta pallida konstatieren konnten. —

Die Frage also, ob eine spezifische Agglutination bei Syphilis vorkommt, steht noch offen. Nach Landsteiner & Mucha könnte, selbst wenn im Serum keine Agglutinine nachweisbar sind, eine lokale Agglutininbildung in syphilitischen Produkten erfolgen, während Levaditi mehr der Ansicht zuneigt, daß die Agglo-

meration der Spirochäten auf unspezifische Weise vor sich geht. Diese unspezifische Zusammenballung soll sich von echter Agglutination dadurch unterscheiden, daß die Spirochätenhaufen sich mit Leichtigkeit wieder von selbst entwirren, was bei spezifisch agglutinierten Mikroorganismen in der Regel nicht vorkommt.

Es ergibt sich also, daß Antikörper parasitizider Natur im Verlaufe der Syphilis nicht auftreten und daß wir höchstens mit dem Vorkommen komplementbindender und agglutinierender Substanzen spezifischer Natur rechnen müssen, obwohl sich das Auftreten derartiger Antikörper dann erst definitiv wird erweisen lassen, wenn ein bequemes Züchtungsverfahren gefunden ist, das eine Wiederholung dieser Versuche mit Spirochätenreinkulturen gestattet. —

Wie steht es nun mit der **künstlichen Immunisierung?**

Ich gebe hier einen Ueberblick über die von der Neisserschen Expedition angestellten ausgedehnten Versuche (Genaueres s. Neisser & Bruck, Abschn. 12 der Beitr. zur Path. u. Ther. der Syph., herausgegeben von A. Neisser, 1910), nehme aber zusammenfassend voraus, daß es bisher auf keine Weise gelungen ist, durch irgendeine Form der Immunisierung (aktive — Vaccination — passive) positive Resultate zu erzielen.

a) Versuche mit aktiver Immunisierung.

I. Injektion von lebendem virulenten Material subkutan oder intravenös.

Diese Versuche mußten eo ipso als aussichtslos erscheinen, da die subkutanen und intravenösen Infektionsversuche Neissers gezeigt hatten, daß subkutan selten, intravenös häufig Luesinfektionen erzeugt werden können. So ergab sich denn auch, daß überall da, wo keine subkutane oder intravenöse Infektion erzielt worden ist, das Tier auch trotz der Vorbehandlung noch kutan empfänglich bleibt. Bei der Vorbehandlung mit lebendem virulenten Material sind folgende zwei Möglichkeiten vorhanden.

1. Das Tier wird durch die Vorbehandlung infiziert und ist dann „immun“ = anergetisch oder
2. das Tier wird durch die Vorbehandlung nicht infiziert, und es verhält sich dann wie ein normales, überhaupt nicht vorbehandeltes, d. h. es ist kutan infizierbar.

II. Einimpfung vom lebenden, im Körper wucherungsfähigen, aber in der Virulenz **abgeschwächten** Material.

a) Die Verwendung eines durch Tierpassage abgeschwächten Impfstoffes.

Sichere Anhaltspunkte für Virulenzdifferenzen von Gift verschiedener Tierprovenienz liegen nicht vor. Die Angaben von Metschnikoff über Virulenzabschwächung halten wir nicht für beweiskräftig (cf. Neisser, S. 207—11). Auch die weiteren experimentellen Untersuchungen am Affen sprechen nicht für die Möglichkeit einer Virulenzabschwächung durch Tierpassage.

Wir haben versucht

1) durch fortgesetzte Orangutanpassagen ein für niedere Affen abgeschwächtes Virus,

2) durch fortgesetzte Passagen auf niedere Affen ein für höhere Affen abgeschwächtes Virus zu erhalten.

3) Wir haben ferner versucht, ob die fortgesetzte Impfung von Material aus Primäraffekten ein in seiner Virulenz verändertes Virus ergibt.

4) Derselbe Versuch wurde angestellt durch fortlaufende Verimpfung von Virus aus Organen.

Es bestand keine Möglichkeit, durch derartige Passagen ein abgeschwächtes Luesvirus zu erzielen. Das Passagevirus führt genau so zur Infektion wie das Anfangsvirus. Eine lokale luetische Infektion, bei der die Generalisierung ausbleibt, läßt sich nicht erreichen.

b) Auch durch physikalische oder chemische Maßnahmen läßt sich ein Vaccin nicht gewinnen. Das chemisch oder physikalisch beeinflußte Virus bleibt entweder wirksam, d. h. es führt zur Infektion und Generalisation oder es bleibt unwirksam, d. h. erzeugt keine Infektion mehr, hinterläßt dann aber auch keine Immunität.

III. Vorbehandlung mit abgetötetem Virus. Auch die Aussichten, durch diese Methode eine Immunisierung zu erreichen, waren nicht groß.

Metschnikoff versuchte vergeblich Schimpansen durch Behandlung mit Filtraten aus Luesmaterial zu immunisieren.

Casagrandi & de Luca behandelten 6 Personen durch intramuskuläre Injektionen von Filtraten aus Primäraffekten. Trotzdem erkrankten später 2 dieser Personen an einer auf natürliche Weise entstandenen Syphilis.

Wir selbst behandelten Affen mit in vitro aus Syphilismaterial hergestellten Extrakten. Es wurden Primäraffekte, Condylomata lata, Organe hereditärsyphilitischer Kinder gut zerkleinert, im Verhältnis von 1:4 Flüssigkeit möglichst frisch und steril in folgender Lösung verrieben: Aqua dest. mit 0,85 Proz. Kochsalz und 0,5 Proz. Karbolsäure. Flüssigkeiten und Brei werden dann 24 Stunden gründlich geschüttelt und die Flüssigkeit zur Vorbehandlung benützt.

Es gelingt aber durch Vorbehandlung mit diesem Material nicht, einen Impfschutz gegen Syphilis zu erzielen.

Lokale Immunisierung.

Von dem Gedanken ausgehend, daß durch aktive Immunisierung zwar nicht ein Impfschutz des ganzen Körpers, aber vielleicht eine lokale Immunität erzielt werden könnte, derart, daß die vorbehandelte Hautstelle immun gegen kutane Infektion würde, haben wir

1) normale Affen mit subkutanen Injektionen von Luesmaterial unter die Augenbrauen vorbehandelt und dann an diesen Stellen kutan infiziert,

2) normale Affen zu wiederholten Malen mit virulentem Material an den Augenbrauen geimpft und bald nach der Inokulation in und unter die Impfstelle Quecksilber injiziert, um eventl. die Infektion zu lokalisieren.

Eine lokale Immunität ließ sich jedoch durch diese Versuche nicht erreichen.

b) Versuche mit passiver Immunisierung.

Hatten die Resultate einer aktiven Immunisierung gegen Syphilis ein völlig negatives Resultat gezeitigt, so war von vornherein unwahrscheinlich, daß das Serum der aktiv vorbehandelten Tiere bei der passiver Uebertragung auf normale Individuen oder in vitro irgendeinen Effekt auslösen würde. Immerhin lagen einige neuere Angaben vor, die die Möglichkeit einer passiven Immunisierung gegen Syphilis behaupteten (die älteren Versuche s. Neisser).

Metschnikoff berichtete von einem wirksamen Serum, welches er von Makaken und Pavianen gewonnen hatte, welche nach Abheilung des Primäraffektes längere Zeit hindurch mit großen Dosen Syphilisblut subkutan injiziert worden waren. Dieses Serum genügte zwar nicht, um subkutan appliziert Schimpansen gegen Infektionen zu schützen, hatte jedoch in vitro mit Syphilisvirus vermischt, einige Male abtötende Eigenschaften gezeigt. Auch das aus diesem Serum hergestellte Trockenpulver erwies sich, 45 Minuten nach der Inokulation auf die inokulierten Partien aufgepudert, als wirksam.

Risso & Cipollina behaupteten, durch therapeutische Anwendung eines Serums von Hunden, Eseln und Ziegen, die mit menschlichem Syphilisblut behandelt worden waren, günstige Resultate gesehen zu haben.

Finger & Landsteiner behandelten 2 Patienten mit Affenimmunseren, sahen aber keinen Erfolg.

Casagrandi & de Luca fanden das Serum eines längere Zeit mit filtriertem Syphilisvirus vorbehandelten Hundes beim Menschen unwirksam.

Truffi konnte mit aktiven und passiven Immunisierungsversuchen bei Kaninchen keinerlei Resultate erzielen.

(Weitere Versuche seit 1898 siehe Neisser.)

Die Versuche der Neisserschen Expedition zeigten, daß eine passive Immunisierung bei Syphilis trotz der verschiedensten Versuchsanordnungen ebensowenig gelingt wie die aktive.

Es wurden Tiere vorbehandelt mit
1. lebendem Syphilisvirus,
   a) Organbreiemulsionen von lueskranken Affen,
   b) Blut von lueskranken Menschen,
   c) Blut von lueskranken Affen,
   d) syphilitischen Produkten (Primäraffekte, Kondylomaufschwemmungen);
2. totem Syphilisvirus:
   Extrakten in $2^1/_2$-proz. Karbolsäurelösung von dem unter 1. a—d genannten Material.

Die Injektionen wurden vorgenommen:
   a) subkutan,
   b) intravenös,
   c) intraperitoneal.

Als Serumspender wurden verwendet:
   a) Pferde,
   b) Rinder,
   c) Hammel,
   d) Affen, von letzteren wieder
      α) solche ante infectionem, also gesunde Affen,
      β) luetische Affen.

Die gewonnenen Immunsera wurden nun geprüft:
   a) in vitro: „Immunserum" wurde mit luetischem Virus vermischt und nach einiger Zeit verimpft,
   b) in vivo: im Schutzversuch an gesunden Affen, im Heilversuch an bereits infizierten Affen.

Alle diese Versuche verliefen resultatlos: durch passive Immunisierung ließ sich ein Schutz oder eine Heilung nicht erzielen.

Aetiologische Therapie von Kraus & Spitzer.

Wenn unsere und andere Versuche die völlige Unmöglichkeit, durch Immunisierung das luetische Virus irgendwie zu beeinflussen, ergeben hatten, so scheinen diese Resultate im Widerspruch mit Experimenten zu stehen, die Kraus & Spitzer seit dem Jahre 1905 ausführten. Diese Autoren gingen von der Idee aus, daß, obgleich aktive Immunisierung beim Affen das Entstehen von Primäraffekten

nicht verhüten kann, es doch möglich sei, daß eine aktive Immunisierung postinfektionell die Allgemeininfektion verhüten könnte. Kraus hat daher eine ätiologische Therapie empfohlen, welche darin besteht, daß er möglichst bald nach der Infektion, sobald die Diagnose gesichert ist, mit der subkutanen Zufuhr von Syphilismaterial beginnt. In der Tat will er dadurch bei einer großen Anzahl von Patienten erreicht haben, daß sekundäre Erscheinungen trotz einjähriger Beobachtung nicht eintraten.

Kraus' Angaben sind wesentlich von Spitzer gestützt und weiter ausgebaut worden.

Von 20 behandelten Luetikern zeigten 11 in gewohnter Weise Allgemeinerscheinungen, 7 blieben bei einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten ohne Sekundärerscheinungen. Lokale und allgemeine Störungen riefen die Injektionen nicht hervor. Es wurden stets 2 ccm Sklerosenaufschwemmung, in der Konzentration beginnend mit 1:200—1:40 steigend einverleibt. Auf Grund der Spirochätendiagnose war es möglich, den Beginn der Impfung zu einem sehr frühen Termin anzusetzen. Gegenüber den Behandelten, von denen bei 35 Proz. keine Allgemeinerscheinungen auftraten, hat Spitzer zu gleicher Zeit 60 andere Kranke mit Primäraffekten in dauernder Beobachtung gehalten, bei denen in allen Fällen Sekundärerscheinungen konstatiert werden konnten.

Die Beobachtungen von Kraus & Spitzer konnten von Brandweiner, Kreibich und Neisser nicht bestätigt werden.

Auch die Tierexperimente der Neisserschen Expedition sprechen nicht zugunsten der Kraus-Spitzerschen Methode, obgleich bei diesen Versuchen die Chancen der Beeinflussung des Infektionsprozesses im Sinne der Verhütung einer Allgemeininfektion viel günstiger lagen.

Diese Tierversuche ergaben:

1) daß der Primäraffekt durch die verschiedensten Immunisierungen nicht verhütet werden kann;

2) daß eine gleichzeitig mit der Infektion beginnende subkutane oder intravenöse Behandlung weder den Primäraffekt noch die Allgemeininfektion verhütet;

3) daß eine post infectionem einsetzende aktive Immunisierung ebenso resultatlos verläuft.

Spitzer berichtet später über 23 Fälle, bei denen zum Teil sehr frühzeitig Lues diagnostiziert und die aktive Immunisierung eingeleitet werden konnte. Von diesen 23 bekamen 10 trotz einer Beobachtung von $1^1/_2$ Jahren keine Allgemeinerscheinungen.

Was uns aber bedeutend wichtiger erscheint, ist, daß bei 9 Patienten die Luesreaktion negativ befunden wurde. Einer dieser Pat. akquirierte sogar $2^1/_2$ Jahre nach der Immunisierung eine neue Syphilis, mußte also durch die damalige Immunisierung von der ersten Infektion geheilt worden sein.

Spitzer beurteilt also hier die Erfolge dieser Therapie nicht nur nach dem Ausbleiben der Hautsymptome, sondern auch nach der Serumreaktion. Immerhin muß man bedenken, daß diese auffallend günstigen Erfolge Spitzers in schärfstem Gegensatz zu allen bisherigen Immunisierungsresultaten an Mensch und Affen stehen! Man wird aber weiteren Erfahrungen und Nachprüfungen dieser Methode mit größtem Interesse entgegensehen müssen.

Schließlich haben Uhlenhuth & Mulzer angegeben, daß sie durch Behandlung von luetisch infizierten Kaninchen mit einem aus spirochätenhaltigen Kaninchensyphilomen hergestellten Vaccin eine günstige Beeinflussung der Produkte der experimentellen Kaninchensyphilis beobachtet haben. Sie erachten aber ihre Versuche selbst als noch zu wenig abgeschlossen, als daß sich aus dieser Beobachtung irgendwelche Schlüsse ziehen lassen könnten.

Literatur *).

Babes & Panea, Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 28.
Bauer, J., Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 36.
Bering, Fr., Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 5.
Bretin E. & Bruyant, Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 68, **1910**.
Boeck, W., Syphilisation, studiert am Krankenbett, Christiania **1854** u. **1860**.
Bondi & Simonelli, Rif. med., **1905**, Nr. 29.
Brandweiner, Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 8.
Brönnum & Ellermann, Deutsche med. Wochenschr., **1905**, p. 1757.
[1] Bruck, C., Serodiagn. d. Syphilis, Berlin, J. Springer **1909**.
[2] — Beitr. z. Path. u. Therap. d. Syphilis, herausgegeben von A. Neisser, Berlin, Springer **1911**.
Buschke & Fischer, Berl. klin. Wochenschr., **1909**, p. 690.
Casagrandi & de Luca, Giorn. ital. delle mal. ven., **1905**, H. 6.
Ciuffo, Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle, **1909**, p. 170.
Ehrmann, Int. med. Kongr., Budapest **1909**.
Engelmann, Centralbl. f. Gyn., **1909**, Nr. 3.
[1] Finger, E., Wien. klin. Presse, **1906**.
[2] — Lehrbuch, **1908**.
Finger & Landsteiner, Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wiss. in Wien, **1905** u. **1906**.
Fornet & Schereschewsky, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 41; Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 30; Berl. klin. Wochenschr., **1908**, p. 85.
Fournier, A., L'hérédité syphilitique, Paris **1890**.
Gaston & Detot, Annal. de derm. et de syph., **1901**.
Gaucher, Fouquet & Joltrain, Bull. de la soc. franç. de derm., **1909**.
Gaucher & Hallopeau, Bull. de la soc. franç. de derm., **1909**.
Herxheimer & Löser, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 46.
[1] Hoffmann, E., Dermat. Zeitschr., **1906**, p. 565; Berl. klin. Wochenschr., **1905**, **1906**, **1907**.
[2] — Aetiologie des Syphilis. Deutsche Dermat. Gesellsch., **1906**.
Hutchinson, Arch. of surgery, Vol. 6; Lancet, **1909**.
Jadassohn, I., Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 86, **1907**.
John, F., Reinfectio syphilitica. Volkmannsche Vorträge, **1909**.
Kämmerer, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 28.
Knöpfelmacher & Lehndorff, Med. Klinik, **1909**, Nr. 40.
[1] Kraus, R., Wien. klin. Wochenschr.. **1905**, Nr. 41; **1906**, Nr. 30 u. 32.
[2] — Aetiol. u. experim. Syphilisforsch. Handb. der Hautkrankh., herausgegeb. von Mrazek, Bd. 4, **1909**.
Kreibich, C., Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 8.
Landsteiner, K., Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, **1908**.
Landsteiner & Mucha, Wien. klin. Wochenschr., **1906** und Centralbl. f. Bakt., Bd. 39.
Levaditi & Roché, La Syphilis. Paris, Masson & Cie., **1909**.
Levaditi, Laroche & Yamanouchi, Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 64, **1908**.
Matzenauer, Vererbung der Syphilis, Wien **1905**.
Meirowsky, E., Arch. f. Dermat., Bd. 94, **1909**.
Metschnikoff & Roux, Annal. Pasteur, **1903—1906**.
Metschnikoff, La syph. expérim. Rapport offic. Congrès Lisbonne **1906**.
Nagelschmidt, F., Immunität bei Syphilis. Berlin, Hirschwald, **1904**.
[1] Neisser, A., Arch. f. Dermat., **1898**. (Festschr. für Pick.)
[2] — Experiment. Syphilisforsch. Berlin, J. Springer, **1906**.
[3] — Beiträge zur Path. u. Therap. der Syph. Berlin, J. Springer, **1911**.
Neisser & Bruck, C., Immunisierungsversuche bei Syphilis. Ebenda.
Nicolas, J., Favre & Gautier, Compt. rend de la soc. de Biol., T. 68, **1910**.
Nobl, Arch. f. Dermat., Bd. 99, 427.
Nobl & Fluss, Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 13.
Noguchi, Journ. of exper. Med., **1911**, Nr. 6, und Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 45.

*) Ausführliches Verzeichnis der gesamten Literatur siehe: Neisser, A., Beiträge zur Path. und Therap. der Syphilis, Berlin, Springer, **1911**.

Ossola, Giorn. ital. dell. mal. ven. e della pelle, 1909. Bollet. d. soc. med. chir. di Pavia, **1908**, **1909**.
Pürckhauer, in Beiträge zur Path. u. Therap. der Syph., herausg. von A. Neisser. Berlin, J. Springer, **1911**.
Quennec, Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene, **1902**.
Queyrat, Annal. d. derm. et de syph., **1904**, p. 57; **1905**, p. 726; **1906**, p. 147.
Rietschel, Med. Klinik, **1909**, Nr. 18.
Risso & Cipollina, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 37.
Rotschuh, E., Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene, **1908**.
Sabaréanu, Thèse de Paris, **1905**; Ref. Centralbl. f. d. Grenzgebiete der Medizin u. Chirurgie, **1906**.
Salmon, Compt. rend. de la soc. de Biol., **1907**.
Spitzer, Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 31; **1906**, Nr. 38.
Taylor, R. W., Journ. of cut. and ven. dis., **1890**.
Tedeschi, Gazz. degli olped., **1908**. Ref. Münch. med. Wochenschr., **1908**.
Tomasczewski, E., Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 21; Berl. klin. Wochenschr., **1910**; Deutsche med. Wochenschr., 1910, Nr. 22.
Truffi, Med. Klinik, **1910**; Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, 44.
Uhlenhuth & Mulzer, Berl. klin. Wochenschr., **1909** und **1910**; Centralbl. f. Bakt., Orig., **1910**; Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **1909** und **1910**.
Zabolotny & Maslakowetz, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44.

Anhang.

Chemotherapie bei Syphilis.

Die Prinzipien der Chemotherapie sowie ihre Anwendung bei Trypanosomen- und Spirochätenerkrankungen mit Ausschluß der Lues sind an anderer Stelle dieses Handbuches behandelt worden. Es seien hier daher nur die bisherigen chemotherapeutischen Studien bei Syphilis und die praktischen Erfolge dargelegt.

Wir verstehen unter chemotherapeutischen Studien solche, die den Zweck haben, durch zielbewußte und planmäßige Darstellung chemischer Substanzen und deren systematische Erprobung im Tierexperiment, solche Stoffe ausfindig zu machen, die bei möglichst geringer Schädigung des menschlichen Körpers eine möglichst energische Abtötung bestimmter Krankheitserreger bewirken. Umfassen wir auf diese Weise den Begriff der Chemotherapie und trennen davon scharf die wenn auch experimentelle Erforschung solcher Stoffe, deren Heilwert empirisch gefunden wurde, so gebührt das Verdienst, der Begründer der Chemotherapie bei Syphilis gewesen zu sein, P. Ehrlich.

Es wird dieses Verdienst keineswegs geschmälert, wenn hervorgehoben werden muß, daß Ehrlich sein chemotherapeutisches Gebäude nicht ohne gewisse Grundlagen errichtete, und daß er die empirisch gefundene Brauchbarkeit des Arsens sowie des von Blumenthal eingeführten, bei Trypanosomen wirksamen und zuerst von Uhlenhuth bei Spirochätenerkrankungen empfohlenen Atoxyls zum Ausgangspunkte seiner Untersuchungen wählte. Denn so wertvoll die experimentelle Prüfung des Arsens und Atoxyls im Tierversuch und bei Syphilis für die Entwickelung der Chemotherapie

auch war, so können diese Versuche ebensowenig als „chemotherapeutische" bezeichnet werden als zum Beispiel die zahlreichen gründlichen Experimentalarbeiten über die antiluetische Wirkung des Quecksilbers und seiner Verbindungen. Gerade das Absichtliche und Systematische charakterisiert das Wesen der Chemotherapie, die demnach für die Syphilis erst mit der Auffindung der richtigen Konstitution des Atoxyls beginnt, an die sich dann in einer Kette zahlreicher Substanzen die Entdeckung der für die menschliche Therapie bisher angewandten Präparate Arsacetin, Arsenophenylglycin, Salvarsan, Neosalvarsan schließt.

Es sei nochmals betont, daß in erster Linie durch die Arbeiten UHLENHUTHs und seiner Schüler der Chemotherapie der Syphilis eine ungemein wichtige Vorarbeit geleistet worden ist und doch kann dadurch das Werk EHRLICHs um so weniger beeinträchtigt werden, als seine Chemotherapie mehr aus äußeren und technischen Gründen das Atoxyl zur Grundlage hat und vielleicht mit demselben Erfolge von dem Hg und seinen Verbindungen ausgegangen wäre, dessen Wirkung bei Syphilis ebenso empirisch gefunden wurde, wie die des Atoxyls bei Trypanosomen- und Spirochätenerkrankungen. Es ist übrigens die Frage der etwaigen Aussichten einer von organischen Hg-Präparaten ausgehenden Chemotherapie inzwischen bereits von verschiedenen Seiten bearbeitet worden (siehe später).

Was die Prinzipien der Chemotherapie bei Syphilis anbelangt, so sind dieselben nicht wesentlich verschieden von denen bei anderen Spirochätenerkrankungen und es kann daher auf das betreffende Kapitel verwiesen werden. Wo sich Unterschiede ergeben, werden sie bei der Besprechung der einzelnen Präparate betont.

Die Chemotherapie der Syphilis ist um so wertvoller, als wir, wie gezeigt, auf eine irgendwie aussichtsreiche Unterstützung von seiten der Immunotherapie bei dieser Erkrankung nicht zu rechnen haben (siehe Immunität bei Syphilis).

Schon vor der Nutzanwendung der chemotherapeutischen Studien hatten sich die Ziele und die Technik der Syphilisbehandlung gegen früher wesentlich geändert. Während ehemals der eine Teil der Syphilidologen eine rein symptomatische Therapie trieb, d. h. sich auf den Standpunkt stellte: die Einleitung der Behandlung habe nur einen Zweck, wenn Symptome der Erkrankung vorhanden sind, schloß sich der andere Teil der von FOURNIER und NEISSER befürworteten chronisch-intermittierenden Methode an, die eine Behandlung in gewissen Zeiträumen auch während der Latenzzeiten der Krankheit vornahm. — Als Heilmittel kamen ausschließlich Hg und Jod in Betracht, und zwar ersteres hauptsächlich für die Frühperiode, letzteres zur Beseitigung tertiärer Erscheinungen. — Der Beginn der Kur wurde von den meisten erst von dem Ausbruch der Sekundärerscheinungen abhängig gemacht, d. h. das Primärstadium blieb in der Regel unbehandelt.

Seit den Kenntnissen, die uns die experimentelle Syphilisforschung gebracht hat, ist jedoch ein erheblicher Wandel in den Anschauungen eingetreten. Wir wissen heute, daß das Virus der Syphilis stets eine Allgemeindurchseuchung des Körpers herbeiführt, daß es dort Jahre und Jahrzehnte lang, ohne äußere Symptome zu machen, beharren kann, wir wissen, daß dieses Virus von allen Mitteln, die man bis dahin kannte, nur allein vom Hg wirklich vernichtet werden kann, während das Jod lediglich ein Verschwinden der pathologischen Produkte, besonders des

Spätstadiums bewirken, nicht aber die Grundursache der Krankheit in genügender Weise angreifen kann (Neisser). Wir können dank der Spirochäten- und Serumuntersuchung heute viel früher eine Diagnose stellen und sind in der Lage, Fälle, die keine äußeren Symptome aufweisen, als luetische zu erkennen. Wir haben gelernt, in Behandlung stehende Luetiker serodiagnostisch zu kontrollieren und können somit in geeigneten Fällen die Behandlung fortsetzen oder erneuern, wo wir früher, weil wir an die bereits eingetretene Heilung glaubten, zum Schaden der Patienten mit der Behandlung zu frühzeitig aufhörten.

Aus diesen Gründen, von denen hier naturgemäß nur ein Teil angeführt werden kann, war eine Reform der Syphilisbehandlung auch schon vor der Salvarsanzeit erfolgt, die bewirkte, daß

1) die Behandlung so zeitig wie möglich, d. h. sobald die Diagnose gestellt war, einsetzte (Frühbehandlung),

2) daß die chronisch-intermittierende Behandlung als die allein zweckmäßige anerkannt wurde (für deren Ausführung und Ziele die serodiagnostische Kontrolle äußerst wertvolle Anhaltspunkte geben kann),

3) eine alleinige Jodtherapie für die Mehrzahl der Spätfälle als ungenügend erkannt und eine kombinierte Hg-Behandlung auch im Tertiärstadium für notwendig gehalten wurde.

Wir besaßen also auch vor dem Salvarsan ein sicheres Heilmittel gegen die Syphilis im Quecksilber, das allerdings den Nachteil hatte,

1) daß es nur in den seltensten Fällen die Krankheit im Keime erstickte (Abortivbehandlung),

2) es nur nach wiederholten Kuren (chronisch-intermittierender Behandlung) eine Dauerheilung bewirken kann,

3) von einzelnen Individuen nicht vertragen wird (Hg-Idiosynkrasie),

4) zuweilen in seiner therapeutischen Wirksamkeit versagt (Hg-Festigkeit der Spirochäten? s. Prinzipien der Chemotherapie, ferner Oppenheim, W. kl. W. 1910, Nr. 37).

Das Ideal der Chemotherapie bei Lues muß also sein, ein Mittel zu finden, das bei maximaler Unschädlichkeit für den menschlichen (nicht nur den tierischen) Körper (Organotropie) eine maximale Abtötung der Spirochaeta pall. bewirkt (Parasitotropie).

Dieses Mittel würde

1) das am Orte der Infektion noch lagernde noch nicht generalisierte Virus vernichten (Präventivheilung),

2) die bereits generalisierte Syphilis mit einem Schlage heilen, gleichgültig, wie lange die Infektion zurückliegt.

Ein solches Mittel würde also das Hg bei weitem an Wirksamkeit übertreffen und die Syphilis in der Tat zu einer leichten bzw. leicht heilbaren Krankheit machen.

Dieses Ziel der Chemotherapie ist freilich, wenigstens was ihre Nutzanwendung beim Menschen anbetrifft, bisher noch nicht erreicht. Sie hat uns zwar bisher ein Mittel beschert, das, wenn auch vielleicht nicht absolut unschädlich, so doch derart ungiftig ist, daß bei richtiger Anwendung seiner praktischen Verwertung beim Menschen nichts im Wege steht, ein Mittel, das ferner eine eminent

spezifische Wirkung hat — aber eine sichere Heilung mit einem Schlage können wir heute beim Menschen noch nicht erzielen. Es gelingt vielleicht bei einer kleinen Anzahl günstig gelagerter Fälle (Primärstadium) mit einer einzigen Injektion die Syphilis zu heilen („kupieren") — dasselbe kann übrigens auch unter Umständen durch eine energsiche Hg-Kur erzielt werden (Kalomel, s. z. B. Bering) —, bei den allermeisten Fällen jedoch scheitert der Versuch einer Definitivheilung. Doch werden wir vielleicht durch eine Wiederholung der Schläge bzw. durch einen besseren Ausbau der Technik ohne Mithilfe des Hg chemotherapeutisch eine Dauerheilung der Syphilis bewirken können. Das eine ist jedoch heute schon sicher, daß uns die Chemotherapie Ehrlichs eine zweite mächtige Waffe im Kampfe gegen die Syphilis geliefert hat!

Es seien nun die wichtigsten Versuche und Präparate, welche die Chemotherapie bisher erzeugt hat, besprochen.

Atoxyl,

zuerst als Metaarsensäureanilid angegeben, wurde von Ehrlich & Bertheim als Mononatriumsalz der p-Amidophenylarsinsäure erkannt, enthält 24,12 Proz. As und ist in Wasser löslich, in Alkohol schwer löslich. Auf Grund der von ihm angestellten Tierversuche, bei denen eine 40-fach geringere Giftigkeit im Verhältnis zur Sol. Fowleri ergab, wurde es zuerst von F. Blumenthal in die menschliche Therapie eingeführt.

Empfindlichkeit der Tiere (nach Blumenthal & Sticker). Dosis letalis für Kaninchen von 1—2 kg 0,5 per os, 0,4 subkutan, 0,2 intravenös; für Hunde 0,3—0,5.

Nach den Erfahrungen bei der Schlafkrankheit wurde das Präparat zuerst von Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern bei der Dourine und Hühnerspirillose geprüft und seine Anwendung sodann von Uhlenhuth, Hoffmann & Weidanz auf die Syphilis übertragen, indem sie zeigen konnten, daß dem Atoxyl im Versuch beim Kaninchen und Affen eine starke präventive und kurative Wirkung zukommt. Zu einem gleichen Resultat kamen Metschnikoff und Neisser. In Frankreich erfolgte daraufhin die Anwendung beim Menschen zuerst von Salmon & Hallopeau, in Deutschland von Uhlenhuth-Hoffmann-Roscher, Neisser, Lesser, Lassar.

Diese Versuche ergaben übereinstimmend, daß auch beim Menschen ein spezifischer Effekt des Atoxyls auf Syphilis-Produkte erkennbar ist.

Nachdem aber zuerst Bornemann, Koch, Nonne u. a. auf den Gebrauch des Atoxyls hin schwere zur Erblindung führende Schädigungen des Sehnerven (Koch nach einmaliger Dose von 1,0 g) beobachtet hatten, wurde das Mittel vollkommen aus der Therapie der Syphilis verbannt.

Ueber die Wirkungsweise des Atoxyls siehe Levaditi-Yamanouchi, Breinl-Nierenstein, Beck, Rothermund-Dale, Arzt-Kerl u. a.

Angeregt durch diese Tatsachen ging nun Ehrlich daran, sich näher mit dem Atoxyl zu befassen, entdeckte seine wahre Konstitution und nahm es zum Ausgangspunkt für seine chemothera-

peutischen Studien, die bezweckten, die Giftigkeit des Atoxyls, insbesondere seine Organo- bzw. Neurotropie zu vermindern und gleichzeitig seine parasitiziden Eigenschaften zu erhöhen. — Das erste praktisch verwertbare Produkt dieser Studien war das

Arsacetin,

der Essigsäureester des Atoxyls, Acetylarsanilat, weißes, in kaltem Wasser schwer, in heißem bis zu 30 Proz. lösliches Pulver.

Die Tierversuche und Heilversuche am Menschen, die Neisser mit diesem Präparat unternahm, ergaben

1) daß das Arsacetin sicherlich viel ungiftiger ist als das Atoxyl (für Affen von Neisser; für andere Tiere von Ehrlich, Breinl, Blumenthal, Jacoby etc. festgestellt).

2) daß die Lösungen unzersetzlich sind,

3) daß die kurative Wirkung größer ist als die des Atoxyls.

Bei weiteren Prüfungen sind jedoch auch nach Arsacetin (wenn auch viel seltener) schwere Vergiftungen und Opticusatrophien beobachtet worden, so daß dieses Präparat, zumal es durch neuere ungiftigere und wirksamere übertroffen wird, nach Neisser u. a. aus dem Arzneischatz zu streichen ist.

Literatur*).

Atoxyl und Arsacetin.

Arzt & Kerl, Beeinflussung des Atoxyls durch Organbrei. Wien. klin. Wochenschrift, **1912**, Nr. 38.

de Azua, Juan, Erblindung durch Atoxyl (doppelte Papillaratrophie). Rivista clin. de Madrid, **1910**, Nr. 1; Monatsh. f. prakt. Dermat., 1910, Bd. 51, Nr. 3, S. 146.

Beck, Wirkung des Atoxyls im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Immunitätsf., **1910**.

Birch-Hirschfeld, A., & Köster, G., Zur pathologischen Anatomie der Atoxylvergiftung. Fortschr. Med., Jahrg. 26, Nr. 22, **1908**.

Birch-Hirschfeld, A., Zur Klinik und Pathologie der Atoxylamblyopie. Fortschr. d. Med., Jahrg. 28, Nr. 30, **1910**; Wiener klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 45, S. 1609.

Blumenthal & Jacoby, Ueber Atoxyl. Arsacetin ungiftiger als Atoxyl. Biochem. Zeitschr., Bd. 16, 20—36.

[1] Blumenthal, Ferd., Atoxyl. IV. Mitteilung. Biochem. Zeitschr., Bd. 28, 91, **1910**.

[2] — Ueber Atoxyl und seine Derivate. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 47, S. 2169.

Blumenthal & Navassart, Biochem. Zeitschr., **1911**.

Boethke, Atoxyl und atoxylsaures Hg. Inaug.-Diss. Königsberg **1910**; Ref. Derm. Wochenschr., **1912**.

v. Bogrow, Zur Frage der Präventivwirkung des Arsacetins bei Syphilis. Russki Wratsch, **1909**, S. 153; Monatsh. f. prakt. Dermatol., Bd. 51, Nr. 8, S. 390, **1910**.

Borchers, Hans, Die toxischen Nebenwirkungen des Arsacetins, insbesondere die Nierenreizungen. Münch. med. Wochenschr., **1910**, S. 408.

Breinl, A., & Nierenstein, M., Zum Mechanismus der Atoxylwirkung. Zeitschrift f. Immunitätsf., Bd. 1, 620, **1909**; Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat., Bd. 21, Nr. 18, S. 832, **1910**.

Broden, A., & Rodhain, J., Traitement de la Trypanosomiase humaine. L'Arsacetin und Nachtrag. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, 493 u. 544, **1910**.

*) Ausführliche Literatur s. A. Neisser, Beiträge zur Path. u. Therapie der Syphilis. Berlin **1911**.

Candussio, G., Ueber die Sterilisierbarkeit von Atoxyllösungen. Zeitschr. f. allgem. österr. Apoth.-Verband, **1909**, Nr. 37; Monatsh. f. prakt. Dermat., Bd. 51, Nr. 4, S. 186, **1910**.

Eckhard, Ueber therapeutische Versuche gegen die Trypanosomiasis des Menschen. Atoxyl-, Arsacetin-Giftigkeit. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, 48.

[1] Ehrlich, Chemotherapeutische Trypanosomenstudien. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 9—12.

[2] — Ueber den gegenwärtigen Stand der Chemotherapie. Deutsche med. Wochenschrift, **1908**, S. 1988.

[3] — Ueber den jetzigen Stand der Chemotherapie. Berichte der Deutschen chem. Gesellsch., Bd. 42, H. 1. Berlin **1909**.

[4] — Ueber die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiete der Trypanosomenforschung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, Beiheft 6, **1909**.

[5] — Ueber Schlafkrankheit. Med. Klinik, **1910**, Nr. 47, S. 1876.

Ehrlich, Paul, & Hata, S., Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen (Syphilis, Rückfallfieber, Hühnerspirillose, Frambösie). Berlin, Julius Springer, **1910**.

Favera, Arsacetin. Ann. des mal. vén., **1909**, Nr. 11, p. 801.

Favera, Dalla, Ulteriori osservazioni sull' uso dell' acetilarsanilato di sodio „arsacetina" nella cura delle sifilide. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle, Anno 51, I, 138, **1910**.

Favera, G. B., Observations nouvelles sur l'emploi de l'Acétyl-Arsanilate de soude, „Arsacétine", dans le traitement de la Syphilis. Annal. d. mal. vénér., **1910**, p. 161.

Georgiewasky, K., & Nomikosoff, S., Arsacetin bei Typhus recurrens. (Vorläufige Mitteilung.) Med. Klinik, **1909**, p. 1480.

Guenot, Louis, Multiple syphilitische Schanker. Gaz. d. hôp., **1910**, Nr. 107; Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 47, S. 2167.

[1] Hammes, Franz, Zur Beurteilung des Arsacetins (Ehrlich) und seiner Einwirkung auf den Sehnerven. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 267.

[2] — Erblindung nach Arsacetin. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 6; Med. Klinik, **1910**, S. 956.

Hallopeau, M. H., Nouvelle note sur l'emploi de l'Atoxyl dans la syphilis, la tuberculose et la lèpre. Bull. général de thérap., **1907**, Nr. 18

Hallopeau & Railliet, Sur deux cas de syphilis retardés dans leur évolution par des injections localisées d'atoxyl entre le chancre et son ganglion satellite. Soc. franç. de derm., **1908**, p. 52 u. 220; Acad. de méd., **1907**, Nr. 45.

Hauck, Arseniktherapie. Prakt. Ergebn. a. d. Geb. d. Haut- u. Geschlechtskh., Bd. 1, **1910**.

Iversen, Behandlung der Febris recurrens mit Arsacetin. Russki Wratsch, **1909**, Nr. 22; Münch. med. Wochenschr., 1909, S. 1785.

Jenssen, Fr., Erblindung und Pyramidenseitenstrangbahnen-Affektion. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, S. 758.

Key, B. W., The effect of Atoxyl on the eye, being a clinical and experimental study. Med. Bull. Univ. of Pennsylvania, Vol. 22, Nr. 4, Juni **1909**; Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat., Bd. 21, 510, **1910**.

Köster, Georg, Klinischer experimentell-pathologischer Beitrag zur Atoxylvergiftung. Fortschr. de Med., **1909**, Nr. 31; Arch. f. Dermatol., Bd. 104, H. 1, S. 168, **1910**.

Laveran, A., Nouvelle contribution à l'étude de trypanosoma congolense Broden. Ann. Pasteur, T. 24, 81, 483, **1910**.

Levaditi, C., & Yamanouchi, T., Mécanisme d'action de l'atoxyl dans la syphilis expérimentale du lapin. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 64, 1911, **1908**.

Massiou, Die verschiedenen Anwendungsweisen des Atoxyls. Ann. d'hyg. et de méd. col., **1909**, p. 115; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1910**, S. 481.

Meszcersky, G. J., Ueber die Arsacetinbehandlung der Syphilis. Wratschebnaja Gasetta, **1909**, Nr. 27, S. 841.

Moore, Nierenstein & Todd, Concerning the treatment of experimental trypanosomiasis. Part. II. Ann. of trop. med. and paras., Vol. 2, 265, **1909**; Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 44, 604, **1909**.

Muto, K. Ueber die Giftigkeit des Atoxyls. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 62. Heft 6. 1910; Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1658.
Nägeli. Ueber die Behandlung (Heilung?) pseudoleukämischer Drüsenerkrankungen mit Arsacetin. Therap. Monatsh. 1910. S. 57.
[1] Neisser, A. Die experimentelle Syphilisforschung. Berlin 1906.
[2] — Atoxyl bei Syphilis und Framboesie. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 38.
[3] — Ueber die Verwendung des Arsacetins (Ehrlich) bei der Syphilisbehandlung. Ebenda. 1908. Nr. 35.
Nonne. Anatomischer Befund bei Erblindung nach Atoxylbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 1291.
v. Notthafft. Beiträge zur Kenntnis der Atoxylwirkung bei Syphilis, besonders bei ausschließlich lokaler Applikation. Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 245.
Paderstein. Augenerkrankungen (Opticusatrophie) durch Atoxyl und Arsacetin. Berl. klin. Wochenschr. 1909. S. 1023.
Pusch[illegible]. Wirkungsweise des Atoxyls. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 13. Heft 4. 1912.
Pürckhauer. Zur Behandlung mit Arsacetin. Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1195.
[1] Röthig, Paul. Untersuchungen am Zentralnervensystem von mit Arsacetin behandelten Mäusen (sogenannten künstlichen Tanzmäusen). Frankf. Zeitschr. f. Pathologie. Bd. 3. 273. 1909.
[2] — Weitere Untersuchungen am Zentralnervensystem von mit Arsacetin behandelten Mäusen (sogenannten künstlichen Tanzmäusen). Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 2215.
Rothermundt & Dale. Experimentelle Studien über die Wirkungsweise des Atoxyls in vitro und im Tierkörper. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 12. Heft 5.
Salmon, Paul. L'acétylanilarsinate de sodium dans la syphilis. Compt. rend. de la soc. de Biol. 1908. S. 927.
[illegible], Hermann. Ueber einen tödlich verlaufenden Fall von Atoxylvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 972.
van Someren, E. Behandlung der Schlafkrankheit. Brit. med. journ. 22. I. 10; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1910. S. 450.
Sowade. Arsacetin. Arch. f. Dermatol. Bd. 101. 151.
Stancanelli. Sull' valore dell' arsacetino di Ehrlich nella cura della sifilide costituzionale (nota riassuntiva). Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. 1910. Fasc. 1; Dermatol. Centralbl. 13. Jahrg. Nr. 10. S. 313. 1910.
[illegible]. Beobachtungen über die Diagnose der Syphilis vermittels der Wassermannschen Reaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 1681. Kein Einfluß des Arsacetins auf die Reaktion.
Uhlenhuth, P., Hoffmann, E. & Weidanz, O. Ueber die präventive Wirkung des Atoxyls bei experimenteller Affen- und Kaninchensyphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 39.
Uhlenhuth, Gross & Bickel. Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirillen. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 4.
Uhlenhuth, P. & Weidanz, O. Untersuchungen über die präventive Wirkung des Atoxyls im Vergleich mit Quecksilber bei der experimentellen Kaninchensyphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 892.
Uhlenhuth-Gross. Wirkung des Atoxyls auf die Syphilis der Hühner. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 27. 261.
Uhlenhuth, Hübener & Woithe. Experimentelle Untersuchungen über Dourine mit besonderer Berücksichtigung der Atoxylbehandlung. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt. Bd. 27. Heft 2.
Uhlenhuth. Die Behandlung der Schlafkrankheit. Deutsch. Kolonialkongr. 6.—8. Okt. 1910; Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 42. S. 1954.
Willanen. Münch. med. Wochenschr. 1909. S. 1610.

Eine Kombination der Atoxylwirkung mit der des Quecksilbers wurde durch Neisser, Mameli & Ciuffo sowie durch Uhlenhuth & Manteufel versucht (**Hydrargyrum arsanilicum: Aspirochyl: atoxylsaures Hg**). Die Neisserschen Versuche an

Affen und Menschen ließen ein brauchbares Resultat nicht erkennen. Dagegen berichten UHLENHUTH & MANTEUFFEL über zahlreiche Tierversuche mit zum Teil vorzüglichen Erfolgen. In der menschlichen Therapie hat das atoxylsaure Hg bisher nur eine beschränkte Anwendung gefunden. Während manche Autoren seine Wirksamkeit günstig beurteilen, halten andere es nicht für stärker als z. B. das Hg salicyl.

Literatur über atoxylsaures Quecksilber etc.

BERGRATH, ROB., Ueber die angebliche Brauchbarkeit des atoxylsauren Quecksilbers zur Behandlung der menschlichen Syphilis. Deutsche med. Wochenschrift, **1910**, Nr. 37, S. 1694.

[1] BOETHKE, OSWALD, Beitrag zur Behandlung der Syphilis mit atoxylsaurem Quecksilber. Med. Klinik, **1910**, S. 578.

[2] — Atoxyl und atoxylsaures Hg in der Syphilisbehandlung. Inaug.-Diss. Königsberg **1910**.

BREINL, A., Experiments on the combined atoxyl-mercury treatment in monkeys infected with Trypanosoma gambiense. Ann. of trop. med. and paras., Vol. 2, 345, **1909**; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 46, 282, **1910**.

BRUHNS, Behandlungserfolge der Lues mit Atoxyl. Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 45, 147.

DOBROWOLSKI, Einige Beobachtungen über die Wirkung des Atoxyls auf die sekundären Erscheinungen der Syphilis wie auf den Organismus des Kranken. Praktitscheski Wratsch, **1907**, Nr. 41; Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. 46, 144, **1908**.

DREYER-HOFFMANN, As + Hg. Bruns, Lesser, Atoxyl. Mon. f. Dermatologie, 45, 147.

FARRIANI, Aspirochyl. Clin. med. ital., **1911**, Nr. 7; Ref. Derm. Wochenschr., **1912**.

[1] HALLOPEAU, Sur une amélioration d'un cas de tabes sous l'influence d'un traitement mixte par les frictions mercurielles et l'atoxyl. Bull. de la soc. franç. de derm. et de syph., **1908**, p. 27.

[2] — Retard de sept mois de la roséole chez un malade traité au début par l'atoxyl et les frictions mercurielles. Ebenda, p. 90.

[1] LAMBKIN, F. J., Die kombinierte Syphilisbehandlung mit Quecksilber und Arsen. Lancet, 1. Jan. **1910**; Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 924.

[2] — 30 Fälle von Syphilis mit Quecksilberatoxyl, p-amidophenylarsinsaurem Quecksilber, behandelt. Lancet, 1. Jan. **1910**; Med. Klin., 1910, Nr. 43, S. 1710.

LESSER, Die Behandlung der Syphilis mit atoxylsaurem Quecksilber. Derm. Zeitschr., **1909**, S. 817.

MAMELI EFISIO & CIUFFO, GIUSEPPE, L'aspirochyl e la sua azione curativa. Clin. med. ital., **1909**.

MIEKLEY, Ueber die Wirkung des atoxylsauren Quecksilbers auf die menschliche Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 1785.

MOORE, NIERENSTEIN & TODD, Quecksilber und Atoxyl bei Trypanosomen. Wien. klin. Wochenschr., **1907**, S. 1002; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 11, 279; Bull. Pasteur, T. 5, 784.

NEUGEBAUER, OSKAR, Ueber Ergebnisse einer zusammengesetzten Quecksilber-Arsacetin-Chinintherapie bei Syphilis. Wien. klin. Wochenschr., **1910**, S. 128.

PLIMMER & THOMSEN, Hg und Atoxyl bei Trypanosomen. Bull. Pasteur, T. 5, 785.

SABRAZÈS, J., & DUPÉRIÉ, R., Le traitement de la syphilis par l'association dans une même solution injectable de l'atoxyl, du biiodure d'Hg et de l'iodure de sodium. Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux, 9. Febr. **1908**; Journ. des mal. cut. et syph., **1908**, p. 288.

SELDOWITSCH, DAVID, Die klinischen und experimentellen Ergebnisse der Anwendung des atoxylsauren Quecksilbers in der Therapie der Syphilis. Arch. f. Derm. u. Syph., **1911**.

[1] Uhlenhuth & Manteufel. Chemotherapeutische Versuche usw. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1. 108. 1908.
[1] — — Ueber die Wirkung von atoxylsaurem Quecksilber bei Spirochätenkrankheiten, insbesondere bei der experimentellen Syphilis. Med. Klin., 1908. Nr. 48.
Uhlenhuth & Mulzer, P., Die experimentellen Grundlagen chemotherapeutischer Versuche mit neueren Arsenpräparaten bei Spirochätenkrankheiten, mit besonderer Berücksichtigung der Behandlung der Syphilis. Deutsche med. Wochenschr., 1910. Nr. 27.
Zieler. Maligne Syphilis. (Hg. Atoxyl.) Würzburger Aerzte-Abend. 26. April 1910; Münch. med. Wochenschr., 1910. S. 1292.

Hectine,

ein Einwirkungsprodukt von Benzolsulfochlorid auf Atoxyl, wurde zuerst von Balzer & Mouneyrat angewendet und von Hallopeau mit großer Begeisterung als Ersatz des Atoxyls und speziell für Abortivkuren der Syphilis empfohlen. — Die Erfolge des Hectine (und seiner Kombination mit Hg: **Hectargyre**) müssen jedoch bei objektiver Prüfung als *sehr zweifelhafte* bezeichnet werden. Auch scheint das Präparat *nicht ungefährlich* zu sein (Opticus!).

Literatur über Hectine und Hectargyre.

Augagneur. Mißerfolge. Ann. mal. vén., 1911. Nr. 11.
Barbet & Hirschmann. Seh- und Hörstörungen nach Hectine. Presse méd., 1911. Nr. 75.
[1] Balzer, M. F., Note sur l'emploi du benzosulfone paraaminophénylarsinate de soude (hectine). Soc. franç. de derm. et de syph., T. 20. 271. 1909.
[1] — Augenstörungen bei Hectine. Bull. soc. franç. derm. et syph., 1910. Nr. 19.
[1] — Dosierung und Kontraind. Presse méd., 1911. Nr. 102.
[1] Balzer & Mouneyrat. Hectin. Soc. méd. des hôp., séance du 4 juin 1909. p. 238.
[1] — — Hectine et Hectargyre dans le traitement de la syphilis. Chimie. — Toxicité. — Élimination. — Localisation de l'Hectine.
Balzer, F., & Duvz. Quatre cas d'iritis syphilitique secondaire, traités par le benzosulfoneparaaminophénylarsinate de soude (hectine et hectargyre). Bull. de la soc. franç. de derm. et de syph., 1910. p. 99.
Balzer, Mouneyrat & Mallet. Syphilide tuberculeuse très étendue avec éléphantiasis, traitée par une nouvelle préparation arsenicale, le benzosulfone-paraaminophénylarsinate de soude. Compt. rend. soc. sav., séance 10. Juni 1909; Ann. des mal. vénér., 1910. p. 377.
Duvz. Thèse de Paris 1910; Ref. Derm. Wochenschr., 1912.
[1] Dubois. Première note sur le traitement de la syphilis par l'hectine. — Les avantages comme traitement spécifique adjuvant. — Echec du traitement abortif par l'hectine. Ann. de la policlin. centr. de Bruxelles, 1910, p. 129.
[1] — Note complémentaire sur l'hectine. Doses thérapeutiques. Accidents, avec une note du Dr. Mouneyrat. Ann. de la policlin. centr. de Bruxelles. 1910. Nr. 6. p. 182.
[1] — Ikterus während Hectinbehandlung. Heilung durch 606. Münch. med. Wochenschr., 1911. Nr. 40.
[2] — Schädlichkeit für den Nerv. optic. Ann. de la policlin. centr. de Bruxelles. 1911. Nr. 6.
Fouquet. Action tréponémicide de l'hectine. Bull. de la soc. franç. de derm. et de syph., 1910, Nr. 4.
[1] Hallopeau, M. H., Sur l'emploi de l'hectine comme succédané de l'atoxyl dans le traitement abortif local de la syphilis, et son indication dans celui de la lèpre. Soc. franç. de derm., T. 20. 368. 1909.
[1] — A propos de la communication de M. Balzer sur le traitement de l'iritis syphilitique par l'hectine. Bull. de la soc. franç. de derm. et de syph., 1910, p. 115.
[1] — Abortive und kurative Wirkung. Rev. clin. de Madrid, 1911. p. 11.

Milian, M. C., Syphilis ignorée. Exstirpation chirurgicale d'une volumineuse gomme du foie prise pour un fibro-sarcome. Récidive. Guérison par l'hectine. Bull. de la soc. méd. des hôp., 24. Dez. **1909**, p. 839; Ann. des mal. vénér., **1910**, p. 462.
Moutot, Abortivbehandlung. Ann. mal. vénér., **1911**, p. 11.
Ravasini, Behandlung mit Hektin. Münch. med. Wochenschr., **1911**.
Schoull, Abortive und kurative Wirkung. Rev. clin. de Madrid, **1911**, p. 11.

Arsenophenylglycin

(Spirarsyl. Ehrlich 418) wurde von Ehrlich und seinen Mitarbeitern als dreiwertiges Reduktionsprodukt der aromatischen Arsensäure hergestellt, ist ein hellgelbes, in Wasser lösliches Pulver und erwies sich bei der Prüfung an dourinekranken Tieren als ungemein wirksam, während nach Uhlenhuth seine Wirkung bei Hühnerspirillose der des Atoxyls nachsteht. —

Die ausgedehntesten Versuche bei Syphilis sind von A. Neisser bei Affen ausgeführt worden. Dabei zeigte sich zunächst, daß die Giftwirkung des Präparats sehr zunimmt, wenn es nicht vor Oxydationsvorgängen geschützt wird, da durch den Zutritt von Luft äußerst giftige Umsetzungsprodukte entstehen. Es muß deshalb das A. in geschmolzenen Glasröhrchen unter Vakuum aufbewahrt und erst kurz vor der Injektion in Wasser gelöst werden. Ferner erwiesen sich einzelne größere Mengen ungiftiger als eine „Etappenbehandlung" mit vielen kleinen Dosen (s. allg. Prinzipien der Chemotherapie; über hist. Befunde bei experim. vergifteten Affen s. Neisser, Beitr. z. Path. u. Ther. d. Syph., 1911, S. 275).

Von 26 präventiv behandelten Affen (d. h. die Behandlung wurde cum infectione oder 8 Tage nachher begonnen) konnten 25 vor der syphilitischen Infektion geschützt werden.

Von 35 bereits syphilitischen Tieren wurden 29 geheilt, und zwar liegt die wirksame Minimaldose beim Macacus cynomolgus bei 0,1 pro Kilo. — Ein, zwei bis drei derartige Dosen erwiesen sich als nützlicher als eine in kleinen Dosen verzettelte Etappenbehandlung.

Was die Bindung des Arsenophenylglycins an Organe und die Ausscheidung betrifft, so zeigten Levaditi, Knaffl und Lenz in Versuchen an trypanosomeninfizierten Tieren, daß sich nach der Injektion As noch einige Stunden im Serum nachweisen läßt, daß nach 25 Minuten bereits größere Mengen an die Trypanosomen gebunden sind und daß sich in Lunge und Milz keine, in Leber und Niere reichliche As-Mengen finden. Bei Hunden findet schon nach 24 Stunden eine fast völlige Ausscheidung durch den Urin statt (Breinl-Nierenstein).

Für den Menschen liegen Ausscheidungsuntersuchungen von Fischer & Hoppe, sowie Tendron vor. Bei einmaliger Injektion nimmt die As-Ausscheidung 6—7 Tage in Anspruch (2—3 Tage beim Atoxyl und Arsacetin). Bei wiederholten Injektionen verlangsamt sich die Ausscheidung, die außer durch die Nieren auch reichlich durch den Darm erfolgt.

Therapeutische Versuche beim Menschen sind insbesondere von A. Neisser (Syphilis) und von Alt (Paralyse) gemacht worden.

Nach Neisser werden zwar alle Symptome der Syphilis gut und prompt beeinflußt, am deutlichsten jedoch zeigt sich der Einfluß bei allen pustulösen und ulzerösen Formen der Frühperiode, der malignen Syphilis wie der tertiären Periode und bei schweren Leukoplakien. Nebenher geht eine nament-

lich bei malignen Fällen ganz auffallende Besserung des Allgemeinbefindens. Eine volle wirkliche Sterilisierung wurde aber namentlich in sekundären Fällen nur sehr selten erreicht. Bei einem Teil der Kranken wurden Rezidive beobachtet und die positive Serumreaktion wurde nur selten beeinflußt. Dagegen scheint eine Abortivbehandlung mit Arsenophenylglycin bei Fällen, die unmittelbar nach dem Auftreten des Primäraffektes injiziert werden, zu gelingen. Solche Patienten blieben dauernd frei von Erscheinungen und zeigten dauernd negative Blutreaktion.

Neisser glaubt daher, daß das Arsenophenylglycin ein für eine gewisse Gruppe von Kranken sehr gut verwendbares Heilmittel ist:

1) bei allen Fällen, die man in den allerfrühesten Stadien in Behandlung nehmen kann,

2) bei allen ulzerösen Prozessen der Sekundär- und Tertiärperiode,

3) bei Menschen mit Idiosynkrasie gegen Hg und Jod,

4) bei Tabikern mit noch floriden Prozessen,

5) bei schweren Leukoplakiefällen.

Die Technik der Behandlung gestaltet sich nach Neisser folgendermaßen:

1) Prüfung, ob Ueberempfindlichkeit vorliegt durch Cutireaktion.

2) Injektion von 0,1 (zu demselben Zweck).

3) Bleibt jegliche diesbezügliche Erscheinung aus, so erfolgt subkutane Injektion von 0,75 bis höchstens 1,0. Verwendet werden 10-proz. Lösungen.

4) Die zweite Injektion wird nur dann am folgenden Tage wiederholt, wenn keine Störungen der Temperatur, Pulsfrequenz und des Nervensystems eintreten. Ist dies der Fall, so bleibt die zweite Injektion ganz fort oder wird erst nach 8—10 Tagen verabfolgt.

5) Beschränkt man sich auf Dosen von 0,5, so kann man in 8-tägigen Intervallen mehrere Injektionen machen.

Bei Paralyse injizierte Alt an zwei hintereinanderfolgenden Tagen je 0,75—1,0 intramuskulär und konstatierte außer einer klinischen Besserung ein Verschwinden der positiven Serumreaktion in 16 Proz., eine Abschwächung in 27 Proz.

Zur Herstellung der Lösungen muß absolut chemisch reines und toxinfreies Wasser genommen werden (Gonder).

An Nebenwirkungen wurden bei Einhaltung der beschriebenen Methode außer leichteren gastritischen Symptomen und zuweilen dem Auftreten von scharlachartigen Exanthemen keine Schädigungen beobachtet (Neisser, Alt). Nur von Hegner wird über eine Erkrankung des Sehnerven berichtet. Oertliche Beschwerden treten nach der Injektion nicht auf, wenn man nach Neisser 10-proz. Lösungen mit einem Zusatz von 0,05 Novocain pro Injektion verwendet.

Die Exantheme müssen nach Neisser als Zeichen einer erworbenen oder angeborenen Ueberempfindlichkeit gegen Arsenophenylglycin aufgefaßt und als ein Warnungszeichen betrachtet werden, die Therapie in allzu schnellen Etappen fortzusetzen. Daß diese Idiosynkrasie, die sich auch häufig schon in Cutireaktionen äußern kann, nicht als Zeichen einer echten Anaphylaxie erwiesen werden kann, geht aus den Experimenten von Bruck hervor.

Kontraindiziert ist die Behandlung mit Arsenophenylglycin bei allen Patienten, die mit degenerativen Veränderungen in lebenswichtigen Organen behaftet sind.

Das Interesse an der Wirkung des Arsenophenylglycins ist in den Hintergrund gedrängt worden durch die Entdeckung des Salvarsan.

Literatur*).

Arsenophenylglycin.

[1] Alt, Konrad, Behandlungsversuche mit Arsenophenylglycin bei Paralytikern. Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1457.

[2] — Diskuss.-Bemerk. über das Arsenophenylglycin. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, S. 1293.

Breinl, A., & Nierenstein, M., Beitrag zur Kenntnis des Arsenophenylglycins. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 4, 169, **1909**.

Campbell, R. P., & Todd, J. L., The action of arsenophenylglycin upon Trypanosoma Brucei infections. Montreal med. journ., **1909**, Nr. 12, p. 795—801; Sleeping Sickness Bureau Bulletin 2, 94, **1910**.

Dreyer, W., Ueber durch Protozoen im Blut hervorgerufene Erkrankungen bei Menschen und Tieren. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 14, 37, **1910**.

Eckard, B., Ueber therapeutische Versuche gegen die Trypanosomiasis des Menschen. (Fortsetzung.) Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, 493, **1909** und Bd. 14, 48, **1910**.

Ehrlich, P., Ueber die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiete der Trypanosomenforschung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, Beiheft S. 6, **1909**.

Fischer & Hoppe, Das Verhalten organischer Arsenpräparate im menschlichen Körper. Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1459.

Fränkel. C., Versuche mit Spirarsyl (Arsenophenylglycin) bei Recurrens. Zeitschr. f. experim. Ther., Bd. 6, H. 3; Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 1855.

Friedberger, E., & Sachs, F., Ueber die Einwirkung von Arsenpräparaten auf den Verlauf der Lyssainfektion (Virus fixe) beim Kaninchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Ther., Bd. 1, 161, **1908**.

Garden, G., Report on a series of experiments on an alleged cure for trypanosomiasis. Bull. of the sleep. sickness bur., 2, 17, **1910**.

Gonder, Schädigender Einfluß auf Salvarsan und Arsenophenylglycin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1912**.

Grüter, Wilhelm, Arsenophenylglycin bei äußeren Augenerkrankungen (5-proz. Salben). Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 444.

Hegner, Drei Fälle von Intoxikation durch Spirarsyl. Klin. Monatsh. f. Augenheilk., **1910**.

Jach, Ueber Antitrypsingehalt des Blutserums bei Geisteskranken. Münch. med. Wochenschr., **1909**, S. 2254. Herabsetzung desselben durch Arsenophenylglycinbehandlung bei Paralytikern.

Jaffé, Tropennum. der Gesellsch. Berlin, 11. Nov. **1908**; zit. Ther. Monatsh., **1910**, S. 97.

Iversen, Wirkung des Salvarsans und Arsenophenylglycins. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 6.

Levaditi & Knaffl-Lenz, Sort de l'arsenic générale des animaux neufs et trypanosomés. Bull. de la soc. de path. exot., T. 2, 405, **1909**.

Löwenstein, E., Zur Pathologie und Therapie der Mäuse-Nagana. (Arsenophenylglycin einmalige Injektion von 4—5 mg.) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 63, Heft 3, S. 416.

Manteufel, Studien über die Trypanosomiasis der Ratten mit Berücksichtigung der Uebertragung unter natürlichen Verhältnissen und der Immunität. (Immunität durch Vorbehandlung mit Arsenophenylglycin.) Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 33, Heft 1, S. 46, **1909**; Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 46, 266, **1910**.

Martin, G., & Ringenbach, Premiers résultats du traitement de la trypanosomiase humaine par l'arsénophénylglycine. Bull. de la soc. de path. exot., T. 3, 222, **1910**.

Miessner (Bromberg), Die Beschälseuche. (Guter Heilerfolg durch Arsenophenylglycin.) Berl. tierärztl. Wochenschr., **1909**, Nr. 34.

Plimmer, H. G., & Fry, W. B., Further results of the experimental treatment of trypanosomiasis: being a progress report to a committee of the royal society. Proc. roy. soc. biol. scienc., Vol. 81, 354, **1909**. — Arsenophenylglycin. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 46, 284, **1910**.

*) Siehe auch A. Neisser, Beitr. zur Path. u. Ther. der Syphilis, 1911.

Rabow, S., Arsenophenylglycin. Ther. Monatsh., **1910**, S. 97.
Roehl, W., Heilversuche mit Arsenophenylglycin bei Trypanosomiasis. Zeitschrift f. Immunitätsforsch., Bd. 1, Heft 5, S. 633; Berl. klin. Wochenschrift, **1909**, S. 794.
Schilling, Claus, Chemotherapeutische Versuche bei Trypanosomeninfektionen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, Nr. 1, **1908**.
Schilling, Claus & Jaffé, Jos., Weitere chemotherapeutische Versuche bei Trypanosomenkrankheiten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 13, 525, **1909**.
Schilling, Three cases of trypanosomiasis from Nyasa. Behandlung mit Arsenophenylglycin. Sleeping sickness bureau, Bull. 2, **1910**, p. 106.
Strong, R. P., & Tague, Oskar, Behandlung der Trypanosomiasis. Kongr. der tropen-med. Ges. d. fernen Ostens in Manila, 7. März **1910**; Berl. klin. Wochenschr., **1910**, S. 953.
Tendron, E., Recherches sur l'élimination de l'arsénic après injection souscutanée d'arsénophénylglycine. Bull. de la soc. de pathol. exot., T. 2, 625, **1909**.
Uhlenhuth & Manteufel, Chemotherapeutische Versuche usw. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1, 128, **1908**.
Uhlenhuth, Demonstrationen in der Berliner militärärztlichen Gesellschaft, Sitzung vom 21. Mai 1909. Deutsche milit.-ärztl. Zeitschr. **1909**, Nr. 11. Wachstumsbefördernder Einfluß des Arsenophenylglycins auf Rattensarkome.
Wassermann, Arsenophenylglycinversuch bei Lyssa. Berl. med. Gesellsch., 11. November **1908**.
Wendelstadt, H., Ueber Versuche mit den neuen Arsenverbindungen gegen Trypanosomen bei Ratten und dabei beobachtete Erblindungen. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 51.
Zupitza & v. Raven, Die Schlafkrankheit in Togo. Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 33, S. 1561.

Salvarsan

(Ehrlich-Hata 606) ist das Dichlorhydrat des Dioxydiamidoarsenobenzol, ein im vakuierten Röhrchen haltbares Pulver, das in Wasser (besonders in heißem und nach vorheriger Befeuchtung mit Alkohol) eine gelbe, stark saure Lösung ergibt. Durch Zusatz von Natronlauge fällt in der neutralen Flüssigkeit das Dioxydiamidoarsenobanzol, ein sich sehr leicht zersetzender gelatinöser gelber Niederschlag aus, während bei weiterem Zusatz von Natronlauge die alkalische klare Lösung des Natronsalzes entsteht.

Von den die Wirkung des Salvarsans erweisenden grundlegenden Tierversuchen seien nur die folgenden erwähnt. Auf die mannigfachen Experimente an Menschen und Tieren, die mehr pharmakologisches und klinisches Interesse haben, kann hier natürlich nicht eingegangen werden.

Ehrlich & Hata prüften das Salvarsan zuerst an der Keratitis parench. und an Hodenschankern des Kaninchens. Bei 6 Keratitiskaninchen wurde die Affektion durch eine intravenöse Injektion von 0,006—0,04 pro Kilo in 2—3 Wochen geheilt. Ein Rezidiv trat nicht auf. 15 Hodensyphiliskaninchen wurden mit einer einmaligen intravenösen Injektion von 0,002—0,04 pro Kilo behandelt. Bei Dosen von 0,015 pro Kilo verschwanden die Spirochäten nach 24 Stunden völlig und die Schanker heilten glatt ab (2—3 Wochen). Bei geringeren Dosen (0,01—0,005) verschwanden die Spirochäten erst langsamer oder gar nicht und der klinische Erfolg war entsprechend schlechter. Da, wie sich zeigte, von Kaninchen die Dose von 0,1 pro Kilo glatt vertragen wird, so beträgt für das Kaninchen die Dosis curativa den 7.—10. Teil der Dosis tolerata, ein Resultat, das im Verhältnis zu den anderen organischen As-Präparaten ein ausgezeichnetes ist, wenn auch wahrscheinlich dieses Verhältnis nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden kann (siehe Prinzipien der Chemotherapie).

Tomaczszewski behandelte 6 Schankerkaninchen mit 0,015 pro Kilo intravenös und konnte die Befunde Hatas bestätigen (Verschwinden der Spirochäten in 24, spätestens 36 Stunden, Abheilen der Erscheinungen in 10—14 Tagen).

NEISSER & KUZNITZKI, die das Salvarsan zuerst an luetischen Affen prüften, fanden, daß es mit Leichtigkeit gelingt, infizierte Affen bei rechtzeitiger Behandlung (3 Tage post infectionem) vor dem Zustandekommen des Primäraffektes und damit der Allgemeininfektion zu schützen, ferner daß bereits eine einzige Salvarsaninjektion beim luetisch allgemein erkrankten Affen eine Heilungsziffer von 90 Proz. aufweist. Von 9 Affen, die eine einmalige intravenöse oder intramuskuläre Injektion erhalten hatten, wurden 6 sicher, 2 wahrscheinlich geheilt, während nur ein Tier als ungeheilt angesehen werden mußte.

Wirkung beim Menschen.

Als Injektionsmethoden kommen in Betracht:

1) Die intravenöse Injektion, nach unseren Erfahrungen am besten nach der von WEINTRAUD gegebenen Vorschrift auszuführen (intravenöse Infusion mit Hilfe eines zylinderförmigen Trichters, Gummischlauch und Punktionskanüle). Man benutzt hierzu eine auf 200 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnte alkalische Lösung des Präparates.

2) Die subkutane Injektion. Zwischen die Schulterblätter mit neutraler Suspension (WECHSELMANN, MICHAELIS).

Die intramuskuläre Injektion in die Glutaealmuskulatur (oberer äußerer Quadrant des Glutaeus) mit alkalischer Lösung (ALT), saurer Lösung (DUHOT, TAEGE) oder Suspensionen in Wasser, Oel, Paraffin, Vasenol, Lanolin etc. (WECHSELMANN, KROMEYER, NEISSER, VOLK, ROSENTHAL, SCHINDLER).

Vor der intramuskulären Injektion ist der LESSERsche Handgriff auszuführen (Abnehmen der Spritze von der Kanüle, um zu konstatieren, daß nicht etwa ein Gefäß angestochen worden ist — Embolie!) und eine Berührung des Stichkanals mit dem zu injizierenden Präparat dadurch zu vermeiden, daß man das Präparat mit einer anderen Kanüle in die Spritze aufzieht als zur Injektion benutzt wird.

Die Ausscheidung des Arsens findet bei intravenöser Injektion durch den Urin in 2—3 Tagen, durch den Kot in 6 Tagen statt (FISCHER & HOPPE). Doch scheint auch nach dieser Applikationsform, wenn man aus den von uns und anderen noch zu späteren Terminen beobachteten Arzneiexanthemen schließen darf, ein Teil des Arsens noch längere Zeit in den Organen zurückbleiben. Bei intramuskulärer Injektion setzt zwar die Arsenresorption und Ausscheidung auch bald ein (eine halbe Stunde, GREVEN), jedoch ist die weitere Aufnahme und Ausscheidung ganz verschieden und unkontrollierbar. So hat man noch nach 36 bis 60 Tagen Arsen in den gesetzten Depots nachgewiesen (NEISSER-KUZNITZKY, FISCHER u. a.).

Nach MUTO & SANNO erreicht nach der intramuskulären Injektion die As-Ausscheidung am 4—5. Tage ihren Höhepunkt (12 bis 13 Proz.); jedoch ist noch am 20. Tage As in Spuren im Harn nachweisbar.

In Versuchen an Kaninchen zeigten STÜMPKE & SIEGFRIED, daß ein großer Teil des Medikaments in der Leber deponiert wird, und daß sich As dort noch Wochen und Monate nach intravenösen und intramuskulären Injektionen nachweisen läßt. —

Am schlechtesten scheinen von den intramuskulären Injektionen die neutralen Suspensionen, am besten die ALTsche Lösung sowie die Suspensionen nach SCHINDLER („Joha“) vertragen und resorbiert zu werden.

Von Nebenwirkungen nach Salvarsan sind zuerst die nur bei intramuskulären und subkutanen Injektionen, hier aber fast stets auftretende Schmerzhaftigkeit, die mehr oder weniger großen Infiltrate und die zuweilen vorkommenden sehr langsam heilenden Nekrotisierungen der Injektionsstelle zu nennen. Temperatursteigerungen treten dagegen häufiger nach intravenösen Injektionen auf, beginnen meist schon eine halbe Stunde post injectionem (zuweilen aber auch verzögert am zweiten oder dritten Tage) führen unter Erbrechen und Schüttelfrost bis 39—40°, verschwinden aber nach wenigen Stunden und machen meist einem ausgezeichneten Wohlbefinden Platz*). Nach subkutanen und intramuskulären Injektionen sind Temperatursteigerungen selten, verlaufen aber dort, wo sie auftreten (manchmal erst eine Woche post injectionem) länger und unregelmäßiger. Vorübergehende Herzpalpitationen, Steigerung der Pulsfrequenz und Blutdruckschwankungen, die stets ohne jede Folgen verschwinden, sind hie und da zu beobachten. Häufig sind ferner nach jeder Applikationsart urtikarielle, morbilli- und skarlatiniforme Exantheme, die meist in den ersten Tagen (aber auch später: 10 Tage, Hoppe) auftreten.

Selten beobachtete Nebenwirkungen sind: Icterus, Blasenstörung, Coma und provozierte epileptiforme Anfälle. Für das von Finger, Beck u. a. berichtete Vorkommen von Augenmuskellähmungen, Neuritis optica, transitorische Fasererkrankung des Nervus vestibularis nach Salvarsanbehandlung ist zurzeit noch nicht mit Sicherheit eine etwaige neurotoxische Wirkung des Salvarsans verantwortlich zu machen, im Gegenteil wird die Annahme, daß es sich in diesen Fällen um syphilitische Neurorezidive handelt, immer wahrscheinlicher (s. Benario).

Die Tatsache, daß die intramuskuläre und subkutane Injektion häufig zu sehr unangenehmen Lokalerscheinungen führt, daß die Arsenresorption langsam und sehr unregelmäßig vor sich geht, weiterhin die Erkenntnis, daß die intravenöse Injektion für den Patienten die bei weitem angenehmere und die therapeutische Wirkung eine sehr prompte ist, hat die Mehrzahl der Autoren dazu geführt, sich in erster Linie zur Salvarsanbehandlung der intravenösen Methode zu bedienen. Subkutan wird wohl überhaupt kaum mehr, intramuskulär nur diejenigen Fälle behandelt, bei denen eine intravenöse Injektion nicht ausführbar oder kontraindiziert ist. Einige Autoren verbinden eine oder mehrere intravenöse Injektionen mit einer intramuskulären, um eine Dauerwirkung des Arsens zu erzielen (Depotbehandlung).

Die Wirkung des Salvarsans kann sich äußern:

1) in einem Verschwinden der Spirochäten in primären oder sekundären Produkten,

2) in einem Verschwinden manifester Erscheinungen,

3) in einem Verschwinden der positiven Serumreaktion.

In allen drei Punkten ist die eminente Einwirkung des Mittels unverkennbar. Die Spirochäten verschwinden fast konstant schon 24 Stunden nach der ersten Injektion. Sämtliche luetische Produkte können und werden in der Regel vom Salvarsan allein mehr

*) Ueber den Einfluß des sog. „Wasserfehlers“ siehe die Arbeiten von Wechselmann.

oder weniger schnell zur Heilung gebracht. (Am auffallendsten ist die Wirkung auf die Schleimhauterscheinungen und malignen Formen.) Häufig wird hierbei als der Ausdruck der spezifischen Wirkung des Mittels eine starke JARISCH-HERXHEIMERsche Reaktion beobachtet (Lokalreaktion der syphilitischen Herde, bestehend in stärkerem Hervortreten mit roten Höfen oder in Provokation vor der Injektion nicht sichtbaren Stellen.) In selteneren Fällen versagt Salvarsan vollkommen (Arsenfestigkeit der Spirochäten?).

Inwieweit Salvarsan die Serumreaktion beeinflußt, kann noch nicht mit Sicherheit entschieden werden, da die einzelnen Angaben sich bei der Verschiedenartigkeit der Technik und Dosierung, die heute noch angewandt wird, naturgemäß widersprechen. Man kann ungefähr so viel sagen, daß eine Salvarsaninjektion in nicht zu kleiner Dosis ein Umschlagen der Reaktion etwa ebenso häufig bewirkt als eine gründliche Hg-Kur. Eines ist jedenfalls heute schon sicher, daß nämlich eine einzige Injektion wohl nur ganz ausnahmsweise imstande sein dürfte, die Syphilis mit einem Schlage zu beseitigen. Höchstens im frühen Primärstadium dürfte es zuweilen gelingen, die Krankheit auf diese Weise zu kupieren. Aber auch mehrere in kurzen Intervallen wiederholte Injektionen dürften in vielen Fällen nicht genügen, um eine Dauerheilung, d. h. ein Freibleiben von Rezidiven und dauerndes Negativbleiben der Serumreaktion zu erzielen. Jedenfalls scheinen hierzu die Frühluesfälle viel größere Chancen zu bieten, als diejenigen, bei denen die Infektion schon lange zurückliegt.

Das Salvarsan ist also zweifellos ein ausgezeichnetes, dem Hg an Wirkung vielleicht überlegenes Syphilitikum. Eine Dauerheilung der Krankheit wird aber auch durch dieses Mittel nur bei wiederholter Behandlung zu erzielen sein.

Die üblichen Dosen bewegen sich für die intravenöse Injektion zwischen 0,3 und 0,6, für die intramuskuläre zwischen 0,4 und 0,7. Doch sind auch schon Einzeldosen von 1,2 ohne bleibenden Schaden verabreicht worden.

In der NEISSERschen Klinik wird folgender Modus befolgt:

I.	1. Tag	intravenöse Injektion	von 0,6
II.	4.—8. Tag	„ „	„ 0,6
III.	10.-28. „	„ „	„ 0,4—0,6

In Fällen, in denen intravenöse Injektionen nicht ausführbar sind, werden intramuskuläre Injektionen von „Joha“ gemacht.

Joha ist eine fertige und haltbare Suspension von 606 in Salbenform nach SCHINDLER, zu beziehen durch KADES Apotheke, Berlin.

Diese Art der Behandlung wird bei nicht gerade schwächlichen Männern und Frauen gut vertragen. Nach 4—5 Wochen wird dieser Turnus dann nochmals wiederholt. Ueber den Definitiverfolg dieser Behandlung läßt sich noch nichts aussagen, doch wird in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle die Serumreaktion darnach negativ.

Bei Kindern und schwächlichen Personen wird natürlich mit der Dose und eventuell auch mit der Zahl der Injektionen heruntergegangen. Säuglingen wird in der Regel 0,01 g pro kg intramuskulär verabreicht; doch haben wir auch bereits 0,1 als Einzeldose ohne Schaden injiziert.

Die von verschiedenen Seiten vorgeschlagene Behandlung syphilitischer Neugeborener mit Serum oder Milch von Patienten, die mit Salvarsan be-

handelt wurden, hat uns brauchbare Resultate nicht ergeben. Meiner Ansicht nach besteht die Annahme einer durch die Seruminjektion erzielten spezifischen Antitoxinwirkung nicht zu Recht.

Eine Kombination der Salvarsanbehandlung mit Quecksilber oder Jodkali kann unbedenklich angewendet werden. Wir nehmen mit gutem Erfolge unabhängig von den Salvarsankuren eine Hg-Kur mit Asurol und grauem Oel vor oder schalten zwischen die in mehrwöchigen Abständen wiederholten Salvarsanzyklen mehrere graue Oelinjektionen ein.

Diese Kombinationskuren, die die Wirkung beider Antisyphilitika auszunutzen erlauben, dürften für die nächste Zukunft die empfehlenswertesten sein.

Als Indikationsgebiet für das Salvarsan läßt sich nach den bisher vorliegenden Erfahrungen jedes syphilitische Stadium, auch die Latenzzeiten, bezeichnen, wenn das Mittel auch in erster Linie für das Primärstadium (Kupierung) und für Fälle mit bedrohlichen manifesten und malignen Erscheinungen, bei denen eine prompte und schnelle Wirkung erwünscht ist, in Betracht kommt.

Kontraindikationen bieten schwere Herz- und Gefäß- sowie Lebererkrankungen, ferner schwerere Diabetes und bereits beginnende Opticusatrophie. Zweifelhaft ist die Anwendung bei anderen nicht auf luetischer Basis beruhenden Augenhintergrundveränderungen. Gleichzeitig bestehende Tuberkulose ist keine Kontraindikation. Von der intravenösen Applikation sind alle Patienten mit unkompensierten Herzklappenfehlern, schwerer Arteriosklerose und Myocarditis auszuschließen.

Literatur.

Ehrlich-Hata, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin, Springer, **1910**.
Neisser, A., Beitr. zur Path. u. Ther. der Syphilis. Berlin, Springer, **1911**.
Beide mit Literaturverzeichnissen.
Ferner zahlreiche klinische Abhandlungen und Zusammenfassungen (Wechselmann, Lenzmann, Gennerich etc.).

Neosalvarsan.

Neosalvarsan wird nach Ehrlich durch Einwirkung von Formaldehydsulfoxylat auf Dioxydiamidoarsenobenzol erhalten und soll vor dem Altsalvarsan folgende Vorzüge haben:

1) Es löst sich leicht in Wasser und mit vollkommen neutraler Reaktion.
2) Es wird besser vertragen und kann daher in größeren Dosen angewandt werden.
3) Die Wirksamkeit ist zum mindesten ebenso gut wie die des Salvarsans.
4) Es eignet sich auch zur intramuskulären Injektion.

0,15 g Neo- entsprechen 0,1 Altsalvarsan.

Die durchschnittlichen Einzeldosen bewegen sich von 0,6 bis 0,9 g für Männer, 0,45—0,75 für Frauen und 0,15—0,3 für Kinder.

Die Lösungen für die intravenöse Infusion werden so hergestellt, daß man auf je 0,15 g Neosalvarsan 25 ccm frisch destilliertes und sterilisiertes Wasser von Zimmertemperatur nimmt. Die Lösungen dürfen nicht stehen gelassen werden, sondern müssen stets unmittelbar vor der Injektion bereitet werden, da sie noch leichter oxydieren als die des Altsalvarsans. Die Temperatur der Injektions-

flüssigkeit darf 20—22° nicht übersteigen und jedes etwaige Erwärmen muß unterlassen werden.

Das Präparat hat, soweit sich bisher beurteilen läßt, die Erwartungen zum größten Teil erfüllt, die an dasselbe geknüpft wurden. Es wurde zuerst von Schreiber, Touton und Duhot in sehr großen Dosen und in kurzen Intervallen gegeben und die gute Verträglichkeit und besonders das Fehlen der angioneurotischen Oedeme nach den Infusionen gerühmt. Die Wirksamkeit des Mittels sollte der des alten Präparats überlegen sein. Auf Grund von Erfahrungen an der Neisserschen Klinik, wo bei Innehaltung des Schreiberschen Modus schwerere Nebenerscheinungen gesehen wurden, sprach sich zuerst Bernheim für eine Herabsetzung der Einzeldosen und Verlängerung der Intervalle aus, ein Verfahren, das jetzt fast allgemein angenommen worden ist. Bei diesem schonenderen Vorgehen sind die Nebenerscheinungen nach dem bisherigen Urteil der meisten Autoren in der Tat seltener als nach Altsalvarsan, wenn sie auch durchaus nicht ganz fehlen. Daß das Neosalvarsan wirksamer ist als das alte Präparat, wird nur noch von wenigen behauptet, die meisten halten es dem Altsalvarsan für gleichwertig, einige, z. B. Gennerich & Heuck, fanden es, besonders was die Beeinflussung der Seroreaktion betrifft, schwächer.

Die Technik der Salvarsantherapie ist durch die Einführung des Neosalvarsans entschieden einfacher geworden.

Dagegen haben intramuskuläre Injektionen wenig Anwendung gefunden. Nach unseren Erfahrungen verlaufen sie durchaus nicht schmerzlos und nicht ohne Infiltrate.

Nach Wechselmann & Castelli sind in gewissen Fällen endolumbale Injektionen mit gutem Erfolg ausführbar. Auch die Möglichkeit enier lokalen Neosalvarsanbehandlung der Keratitis parench. durch Einträufelung in den Conjunctivalsack ist von Castelli & Rosenmeyer nachgewiesen worden (2—2,5-proz. Lösungen).

Im Tierversuch wurde die eben noch erträgliche Grenzdosis $2^1/_2$mal höher als beim Altsalvarsan gefunden. Nach Kersten beträgt sie 0,2, nach Castelli und Marschalko nur 0,1 g pro Kilo Körpergewicht.

Literatur.

cf. Gennerich, Bisherige Arbeiten über Neosalvarsan. Zeitschr. f. Chemotherapie, 1912 und 1913.

Quecksilberverbindungen.

Chemotherapeutische Versuche mit Hg-Verbindungen sind bereits von den verschiedensten Seiten in Angriff genommen worden, doch ist vorläufig über die beim Menschen zu erzielenden praktischen Resultate ein Urteil unmöglich.

So prüften Schöller & Schrauth die toxische und desinfizierende Wirkung aromatischer Hg-Karbonsäuren und gelangten zu dem zuerst von A. Neisser am Menschen erprobten Asurol, einer Doppelverbindung von Hg salicyl. mit aminooxyisobuttersaurem Na. Aus zahlreichen Gruppen anderer merkurierter organischer Verbindungen, die zusammen mit Schilling & v. Krogh bei der Recurrensinfektion der Mäuse geprüft wurden, konnten nur einige Vertreter merkurierter

Phenole als relativ wirksam befunden werden. Bei ihnen allen war das Hg nur mit einer Valenz an den Benzolkern gebunden.

Ferd. Blumenthal untersuchte eine Reihe von Hg-Verbindungen, in denen das Hg mit seinen beiden Valenzen an aromatische Kerne gebunden ist. Er gelangte zum diaminodiphenylmercuricarbonsauren Natrium, das sich bei vergleichenden Prüfungen als 20mal weniger giftig als Sublimat erwies.

Nach Franz Blumenthal entwickelt das dinitrophenylmercuridicarbonsaure Natrium im Kaninchenversuch eine sehr starke spirochätentötende Wirkung, und zwar liegt die Dos. efficax weit unter der Dos. tox.

Launoy & Levaditi, die von Fourneau dargestellte Präparate prüften, fanden neuerdings Derivate des Paradioxydiphenyl-Hg sehr wirksam bei Hühnerspirillose und Kaninchensyphilis.

Zuletzt sind diese Fragen nochmals eingehend von Kolle, Rothermundt & Peschic sowie von Abelin studiert worden. Letzterer fand, daß durch Einführung gewisser Gruppen oder durch Doppelkohlenstoffbindung des Hg die Giftigkeit herabgesetzt werden kann, daß sich am giftigsten diejenigen Hg-Verbindungen zeigen, aus denen das Hg leicht in den Ionenzustand übergeführt werden kann und daß die aromatischen, nicht leicht ionisierbaren Hg-Verbindungen ungiftiger sind.

Kolle und seine Mitarbeiter, welche die verschiedenen Präparate an der Hühnerspirillose prüften, fanden die Ergebnisse bezüglich einiger sehr wirksamer Stoffe (Hg salicyl., Kalomel, Hermophenyl, Asurol) mit den Erfahrungen bei Behandlung der menschlichen Syphilis übereinstimmend. Bei den organischen Hg-Verbindungen, namentlich der aliphatischen Reihe, existieren keine Unterschiede in chemotherapeutischem Sinne, dagegen zeigen organische Hg-Verbindungen, die den Benzolkern oder Pyrazolonkern enthalten, ausgesprochene Differenzen. Die günstigsten Resultate wurden mit einem von Scheitlin hergestellten Sulfamin-dimethyl-phenyl-pyrazolon-Hg erzielt, das bei sehr geringem Organotropismus einen starken Parasitotropismus entfaltete.

Ueber die Untersuchungen Kolles und seiner Mitarbeiter gibt folgende lehrreiche Tabelle Aufschluß:

Präparat	Hg Proz.	Dos. let. pro Kilo Huhn	Dos. let. in mg Hg.	Dos. cur.	Dos. cur. in mg Hg.	D.c. / D.l.
Hg cyanat.	79	0,05	39.5	0,005	3.95	1:10
Hg oxycyanat.	85	0,05	42.5	0,005	4,25	1:10
Hg succiniimid.	50	0,1	50,0	0,005	2,5	1:20
Hg formamid.	9,3	0,5	45,0	0,2	18,6	1:2,5
Hermophenyl	40	3	1200	0,05	20,0	1:60
Nitromercuribenzoesäure	34	1,5	510	1,0	340,0	1:1.5
Asurol	40,3	0,6	240	0,1	40,3	1:6
Hg peptonat.	7,4	2	148	0,2	14,8	1:10
Hg nukleins. Na	10,21	1,5	150	0,04	4.08	1:37,5
Kalomel	85	0,3	255	0,005	4,2	1:60
Hg thymolic.	45	1	450	0,05	22,5	1:20
Hg thymoloacet.	60	0,6	360	0,015	9,0	1:40
Hg salicyl.	55	0,6	330	0,025	13.5	1:24
Hg benzoic.	45	1,2	540	0,025	10,8	1:48
Hg thymolosalicyl.	40	1,3	520	0,025	10,0	1:52
Sulfaminodimethylphenyl-pyrazolon-Hg	46,5	<4	<1600	0,04	8,6	<1:100
Hg albuminat.	0,23	<3	< 9,6	0,5	1,5	<1:6

Literatur.

Schöller & Schrauth, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **1910** u. **1911**.
— — Med. Klinik, **1912**, Nr. 29.
Müller, F., Schöller & Schrauth, Biochem. Zeitschr., Bd. 33, H. 5—6.
Blumenthal, Ferd., & Oppenheim, Biochem. Zeitschr., Bd. 32 u. 36.
Blumenthal, Franz, Med. Klinik, **1911**, Nr. 39.
Launoy & Levaditi, Compt. rend. de la soc. de Biol., **1911** und T. 74, Nr. 1, **1913**.
Kolle, Rothermundt & Dale, Med. Klinik, **1912**, Nr. 2.
Kolle, Rothermundt & Peschic, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 34.
Abelin, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 39.
Schilling, v. Krogh, Schrauth & Schöller, Zeitschr. f. Chemotherapie, Orig., Bd. 1, H. 1, **1912**.

Antimonverbindungen.

Mit Antimonverbindungen wurden zuerst bei Trypanosomenerkrankungen ausgiebigere therapeutische Untersuchungen angestellt. Es ergab sich hierbei:

1) daß bei Tieren und Menschen Antimon in bestimmten Dosen intravenös und subkutan ohne Nebenerscheinungen und ohne Schädigungen verabfolgt werden kann;
2) daß bei Trypanosomenerkrankungen zuweilen vollkommene Heilungen zu erreichen sind;
3) daß bei Filariaerkrankungen eine gewisse Beeinflussung zu beobachten ist;
4) daß das Mittel bei Recurrens völlig versagt.

Bei Syphilis wurde Antimon von Salmon, und zwar in Form von Tartarus stibiatus und Derivaten des Triäthylstibins angewandt. Es wurde bei Affen eine präventive Wirkung, bei Luetikern von Salmon, Martin, Broden und Rodhain eine gute Beeinflussung syphilitischer Produkte beobachtet.

Eine größere Zahl experimenteller Untersuchungen an Kaninchensyphilis wurden von Dubois angestellt. Es ergab sich

1) daß Tart. stibiat. nur in toxischen Dosen (Dos. let. 0,015 pro Kilo Kaninchen) einen wesentlicheren Einfluß auf die Spirochäten ausübt. 12 Stunden nach der Injektion waren im Schankersaft keine Spirochäten mehr nachweisbar, dagegen ergab die nach dem Tode der vergifteten Tiere ausgeführte Levaditiuntersuchung noch zahlreiche Spirochäten im Primäraffekt.

Noch gut vertragene Dosen wirkten selbst bei wiederholten Injektionen ungenügend.

2) Stibium anilinum tartar. und Tart. stib. natronat. erwiesen sich als noch unwirksamer.

3) Gute Resultate ergab dagegen eine kombinierte Behandlung mit kleinen Dosen Tart. stib. und kleinen Dosen von Arsenophenyglycin.

Literatur.

Siehe Dubois, Versuche über die Wirkung der Antimonsalze auf die Kaninchensyphilis. Zeitschr. f. Chemotherapie, Orig., Bd. 1, H. 3, **1912**.

Goldverbindungen.

Bei chemotherapeutischen Versuchen, die Bruck & Glück bei äußerer Tuberkulose anstellten, zeigte sich, daß intravenöse Infusionen von Aurum kalium cyanatum auch eine wesentliche Beein-

flussung von Syphilisspirochäten und syphilitischen Produkten auslösen. Schon nach wenigen Infusionen (0,03—0,05 g bei Erwachsenen) verschwanden die Spirochäten aus den Krankheitsprozessen und besonders tertiär-luetische Erscheinungen gingen rasch zurück.

Literatur.

Bruck, Karl & Glück, Münch. med. Wochenschr., **1913**, Nr. 3.

Ueber weitere experimentell-therapeutische Versuche bei Syphilis mit ungenügenden und negativen Resultaten (Arsenpräparate mit Ausnahme der erwähnten, Farben, kolloidale Metalle etc.) siehe die umfassenden Arbeiten von Uhlenhuth, Hata, A. Neisser (mit Literaturübersicht).

Sachregister.

A.

B.

C.

D.

E.

F.

G.

H.

I.

J.

K.

L.

M.

S.

T.

U.

V.

W.

X.

Y.

Z.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4362



